UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICOLOGIE DU NICKEL-CARBONYLE

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1961

PAR

Georges BROUSSY

Ingénieur des Arts et Manufactures
Licencié ès-Sciences Physiques et ès-Sciences Naturelles
Pharmacien
Assistant à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

MEMBRES DU JURY

MM. BOURBON	*Président*
DELAS, VALDIGUIÉ, BROUSSY	*Assesseurs*
BRUSTIER, PITET	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1961

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICOLOGIE DU NICKEL-CARBONYLE

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0062

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA TOXICOLOGIE DU NICKEL-CARBONYLE

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1961

PAR

Georges BROUSSY

Ingénieur des Arts et Manufactures
Licencié ès-Sciences Physiques et ès-Sciences Naturelles
Pharmacien
Assistant à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

MEMBRES DU JURY	MM. BOURBON	*Président*
	DELAS, VALDIGUIE, BROUSSY	*Assesseurs*
	BRUSTIER, PITET	*Suppléant*

IMPRIMERIE DU SUD
24, RUE DE NÉGRENEYS
TOULOUSE

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. Lazorthes.

ASSESSEUR ..... Delas.

DOYENS HONORAIRES ..... Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Vallois, Clermont, Ducuing, Ribaut, Nanta, Tapie.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale ..... MM. Mériel.
Clinique médicale ..... Gadrat.
Clinique chirurgicale et gynécologie ..... Fabre P.
Clinique chirurgicale et du Cancer ..... Grimoud.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie ..... Virenque.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... Bazex.
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne ..... Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires ..... Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture ..... Sorel.
Clinique neurologique et psychiatrique ..... Riser.
Clinique obstétricale ..... Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique ..... Cadenat E.
Clinique ophtalmologique ... Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale ..... Calvet.
Clinique traumatologique des membres ..... Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale ..... Pontonnier.
Anatomie ..... Lazorthes.
Anatomie appliquée ..... Poulhès.
Anatomie pathologique ..... Fabre J.
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale ..... Andrieu.
Chimie biologique ..... Valdiguié.
Electro-Radiologie ..... Marquès.
Embryologie générale ..... Broussy.
Histologie ..... Bimes.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... Darnaud.
Médecine légale et Médecine du Travail ..... Planques.
Médecine sociale ..... Bounhoure.
Parasitologie ..... Bouisset.
Pathologie chirurgicale .... Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale ..... Sendrail.
Physico-Chimie ..... Auvergnat.
Physiologie ..... Soula.
Physiologie appliquée et Pharmacologie ..... Baisset.
Physique biologique et médicale ..... Bugnard.
Propédeutique médicale .... Géraud.
Thérapeutique ..... Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée ..... MM. Coulouma.
Pathologie médicale ..... Laporte J.
Bactériologie ..... Mme Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... MM. Laporte Y.
Biochimie médicale ..... Douste-Blazy.
Physique médicale ..... Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique ..... MM. Bouissou.
Histologie et embryologie .... Planel.
Parasitologie ..... Ruffié J.
Physiologie ..... Montastruc.

AGREGES

Pathologie médicale ..... MM. Monnier.
Ribaut.
Delaude.
Calazel.
Pathologie chirurgicale ..... Enjalbert.
Ficat.
Pasquié.
Souquet.
Médecine légale ..... Grèzes-Rueff.
Odontostomatologie ..... Cadenat H.
Pédiatrie ..... Bardier.
Rhumatologie ..... Ruffié R.

AGREGES LIBRES

Anatomie ..... MM. Thomas.
Ophtalmologie ..... Déodati.
O. R. L. ..... Claux.
Pathologie chirurgicale ..... Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie .. Mme Dulucq-Mathou
Chimie analytique, Toxicologie et Hyg. industrielle .. MM. Bourbon.
Chimie pharmaceutique ..... Blanc.
Histoire naturelle ..... Delas.
Matière médicale ..... Vincent.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... Caujolle.
Pharmacie galénique ..... Stanislas.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mlle Meynier.
» » ..... M. Roux.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie ..... MM. Breuillard.
Sciences physiques ..... Pitet.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. Roche.
Secrétaire ..... Mme Laffont.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

Je me fais un pieux devoir de leur dédier ce travail.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOURBON

Professeur de Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène Industrielle

A NOTRE JURY DE THESE :

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. BRUSTIER

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

Commandeur de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELAS

Assesseur du Doyen

Professeur d'Histoire Naturelle

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. VALDIGUIE

Professeur de Chimie Biologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BROUSSY

Professeur d'Embryologie générale

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PITET

Maître de Conférences Agrégé de Chimie Analytique

Inspecteur Principal des Pharmacies

A NOS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE,
DE LA FACULTE DES SCIENCES DE TOULOUSE
ET DE L'ECOLE CENTRALE
DES ARTS ET MANUFACTURES DE PARIS

A NOS AMIS :

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BERTRAND
Chef de Travaux de Chimie

MONSIEUR LE DOCTEUR R. ALOY
Assistant de Chimie

A TOUS NOS CAMARADES

En témoignage de sincère et amicale gratitude.

PLAN GÉNÉRAL

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE : PHYSICO-CHIMIE

CHAPITRE I : Les métaux-carbonyles.

CHAPITRE II : Le nickel-carbonyle.

DEUXIEME PARTIE : TOXICOLOGIE

CHAPITRE I : La toxicité du nickel-carbonyle.

CHAPITRE II : La recherche toxicologique.

TROISIEME PARTIE : EFFETS BIOLOGIQUES

CHAPITRE I : Etude clinique de l'intoxication par le nickel-carbonyle.

CHAPITRE II : Métabolisme du nickel-carbonyle.

CHAPITRE III : Etude anatomo-pathologique.

CHAPITRE IV : Remarques thérapeutiques.

QUATRIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE I : Détection et dosage dans les atmosphères.

CHAPITRE II : Etude de la décomposition des vapeurs de nickel-carbonyle.

CHAPITRE III : Dosage des produits de décomposition du nickel-carbonyle dans l'organisme.

CHAPITRE IV : Etude histo-pathologique de l'intoxication aiguë et subaiguë par le nickel-carbonyle.
Interprétation des documents microphotographiques.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Parmi les substances chimiques utilisées dans l'industrie, le nickel-carbonyle est une des plus dangereuses. Aussi, par suite de son emploi courant, comme catalyseur dans la recherche et l'industrie, en raison de son extrême labilité, devrait-il intéresser tout particulièrement le toxicologue et l'hygiéniste.

Dépourvu de toute odeur forte ou pénétrante caractéristique, rien ne révèle sa présence avant qu'il n'ait atteint des concentrations dangereuses; en outre les symptômes de l'intoxication aux vapeurs de nickel-carbonyle ne se manifestent souvent qu'après plusieurs heures, parfois même après plusieurs jours. L'accident tragique survenu en 1953, *dans une raffinerie de pétrole du Nouveau Mexique, illustre ces faits; c'est seulement quatre jours après l'accident que le nickel-carbonyle put être sûrement incriminé* [**3**].

De nombreux auteurs pensent également qu'il pourrait provoquer la formation de cancers des voies respiratoires à la suite d'expositions répétées dans des atmosphères contenant des concentrations très faibles du toxique [**3**, **30**, **37**].

Aussi, sa détection et son dosage sont d'une importance capitale pour toute industrie le préparant, l'employant ou effectuant des opérations au cours desquelles il est susceptible de se former.

Pour toutes ces raisons nous avons pensé apporter notre contribution à l'étude du nickel-carbonyle et de sa toxicologie.

Après une mise au point des connaissances actuelles sur le nickel-carbonyle, tant au point de vue physico-chimique

que toxicologique, nos travaux personnels ont porté sur la réalisation et l'utilisation de techniques de dosages de ce composé dans les atmosphères, et de ses produits de décomposition, plus spécialement du nickel, dans les liquides biologiques comme dans les organes et tissus de l'économie.

Les procédés d'analyses que nous proposons consistent à retenir le nickel-carbonyle par barbottage dans un réatif approprié, puis à pratiquer un dosage spectrographique du nickel recueilli par la méthode de l'étalon interne. Nous complétons par une étude histopathologique des intoxications expérimentales aiguës et subaiguës.

A la fin de ce travail, il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre déférente gratitude à notre jury de thèse :

Monsieur le Doyen honoraire V. BRUSTIER :

Vous nous avez, mon Cher Maître, accueilli dans votre laboratoire. C'est auprès de vous que nous avons pris goût pour une discipline qui est devenue maintenant la nôtre. Votre bienveillance naturelle, les sages conseils d'une longue expérience humaine et universitaire nous ont grandement aidé dans la voie que nous nous sommes tracée.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici l'assurance de notre indéfectible et affectueux attachement.

Monsieur le Professeur R. DELAS :

La bonté naturelle et la bienveillante amitié qu'il nous a toujours témoignée nous font ici un agréable devoir de lui exprimer nos sentiments de très respectueuse déférence.

Monsieur le Professeur P. VALDIGUIE :

Il n'a jamais cessé de nous manifester, en toutes circonstances, un bienveillant intérêt. Il nous le prouve une fois encore aujourd'hui. Qu'il trouve ici la bien modeste expression de notre gratitude.

Monsieur le Professeur P. BOURBON :

Il est pour nous un Maître écouté, et un ami de toujours. Il ne nous a pas ménagé les conseils de son expérience et c'est pour nous un plaisir de collaborer et de travailler sous sa direction. Il a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, nous lui témoignons ici tout notre amical attachement.

Que notre frère le Professeur J. BROUSSY trouve ici l'expression de toute notre affection.

Monsieur le Professeur agrégé G. PITET qui fut notre camarade d'études nous a fort utilement conseillé et aidé lors de nos recherches en spectrographie d'émission. Il nous est agréable de le remercier et de l'assurer de notre bien amical dévouement.

Ce serait ingratitude de notre part si nous ne venions ici porter témoignage de notre sincère et amicale reconnaissance à l'égard de tous ceux qui nous ont par leur avis et leur aide, comme par leur constante amitié permis de mener à terme ce travail.

En particulier à nos collègues et amis Paul BERTRAND et René ALOY, compagnons de tous les jours, dont l'aide ne nous fit jamais défaut; nous les assurons de toute notre amitié et de notre affection.

Nous sommes heureux enfin, à cette occasion, d'exprimer nos sentiments de vive gratitude à la Direction de l'Office National Industriel de l'Azote (O.N.I.A.) et plus spécialement au personnel des Services de Recherches comme à ceux du Service Médical dont les conseils ainsi que l'aide matérielle et technique ne nous ont jamais fait défaut.

PREMIÈRE PARTIE

PHYSICO-CHIMIE

CHAPITRE I

LES MÉTAUX-CARBONYLES

LES MÉTAUX-CARBONYLES

Certains métaux ont la propriété de réagir sur l'oxyde de carbone pour donner des combinaisons volatiles, les métaux-carbonyles.

Les métaux formateurs se rencontrent parmi les éléments de transition des colonnes VI B, VII B et VIII de la classification périodique.

Presque tous les métaux-carbonyles s'obtiennent par action directe de l'oxyde de carbone sous pression sur le métal pulvérulent.

Les métaux-carbonyles Mx(CO)y forment une classe particulière de composés de coordination. Les liaisons carbone métal sont des liaisons de covalence de coordination, chaque atome de carbone agissant comme donneur et l'atome métallique acceptant 4 à 6 doublets électroniques.

Les métaux-carbonyles sont caractérisés par une grande labilité de leur liaison métal carbone; ils possèdent donc une forte réactivité. Ceci explique leurs propriétés catalytiques.

Cette labilité de la liaison M-CO explique également la formation de dérivés dans lesquels un ou plusieurs groupements CO sont remplacés par d'autres molécules ligandes (NO).

Les composés de ce groupe présentent tous une grande toxicité; celle-ci est d'autant plus élevée que le composé est plus volatil.

CHAPITRE II

LE NICKEL-CARBONYLE

§ 1. — Préparation et circonstances de formation.

§ 2. — Propriétés physiques.

§ 3. — Structure.

§ 4. — Propriétés chimiques.

§ 5. — Usages.

LE NICKEL-CARBONYLE

Le nickel-tétracarbonyle $Ni(CO)_4$ est le seul métal carbonyle donné par le nickel; il est d'ailleurs le premier de ces dérivés métalliques qui ait été identifié par Mond, Langer et Quincke [**41**].

C'est une forme stable tétraédrique et diamagnétique [**44**].

§ 1er. — PREPARATIONS ET CIRCONSTANCES DE FORMATION

Le nickel-carbonyle est préparé dans l'industrie par passage d'oxyde de carbone pur et sec sous pression sur du nickel finement divisé, maintenu à une température de 60° C., le produit formé est condensé dans un récipient refroidi. La réaction :

$$\underset{\text{gaz}}{Ni} + 4\ CO \rightarrow \underset{\text{gaz}}{Ni\ (CO)_4}$$

implique une forte contraction de la phase gazeuse mais il est inutile d'opérer sous pression quand la finesse et la porosité du métal réduit sont suffisantes [**45**]. Il faut éviter les rentrées d'air et réactiver parfois la masse par envoi d'hydrogène à la place d'oxyde de carbone.

Une autre préparation consiste à envoyer un courant d'oxyde de carbone dans une suspension alcaline de sulfure ou de cyanure de nickel [**43**].

Ce métal-carbonyle peut aussi être obtenu en traitant par un courant d'oxyde de carbone une solution d'un sel de nickel contenant un réducteur (hydrosulfite, sulfoxylate). C'est ainsi que Job et Reich [**31**] préparent le nickel-carbonyle en utilisant comme réducteur un magnésien aroma-

tique; ils font passer un courant d'oxyde de carbone dans une solution benzénique de bromure de phényl-magnésium contenant du chlorure de nickel anhydre :

$$2\ C_6H_5\ Mg\ Br + 4\ CO + NiCl_2$$
$$\rightarrow Ni\ (CO)_4 + MgCl_2 + MgBr_2 + C_6H_5 — C_6H_5$$

Le nickel-carbonyle peut prendre naissance toutes les fois que l'oxyde de carbone sous pression est en contact avec une forme active du nickel, comme par exemple le nickel employé comme catalyseur dans les hydrogénations.

§ 2. — PROPRIETES PHYSIQUES

A la température ordinaire le nickel-carbonyle est un liquide incolore, mobile et très volatil, d'aspect réfringent. Non miscible à l'eau, on le conserve sous une couche aqueuse qui limite son évaporation.

Il est soluble en particulier dans le benzène, le chloroforme, l'alcool éthylique, le trichloréthylène, l'essence de térébenthine, etc.

Son odeur rappelle celle de la suie ou du moisi mais elle peut être facilement masquée par l'odeur d'autres produits chimiques.

Sa masse volumique est de 1,356 à 0° et de 1,31 à 20° C.

Il se solidifie à — 23° et bout à 42°,1 C.

A l'état de vapeur ou en solution dans l'hexane le nickel-carbonyle présente une absorption continue au-dessous de 3950 U.A.* [**45**].

Il présente un spectre infra-rouge compatible avec une symétrie tétraédrique [**45**].

Crawford et Horwitz [**18**] arrivent aux mêmes conclusions par le spectre Raman. Celui-ci présente les raies polarisées, 79 ± 1, 381 ± 4, 381 4, 598, 2039 et 2121 cm^{-1} en plus de 79 ± 1 et 381 ± 4 cm^{-1}; ils en déduisent pour les forces de liaison Ni-C et C-O les valeurs 2,35 10^5 et 17,35 10^5 dynes en accord avec une triple liaison entre les 2 métalloïdes [**9**].

---

* Dans cette étude toutes les longueurs d'onde sont exprimées en unités Angström U.A. (1/10 000 000 de mm).

Le nickel-carbonyle possède un pouvoir rotatoire magnétique élevé. Il est diamagnétique et sa susceptibilité magnétique est 0,481 10^{-6} [**45**].

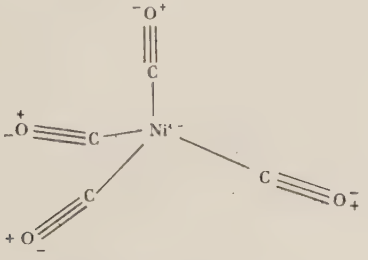
§ 3. — STRUCTURE

D'après P. Pascal [**45**] le premier contrôle des résultats donné par les spectres infra-rouges et Raman a été fourni par l'étude de la diffraction électronique dans la vapeur de nickel-carbonyle.

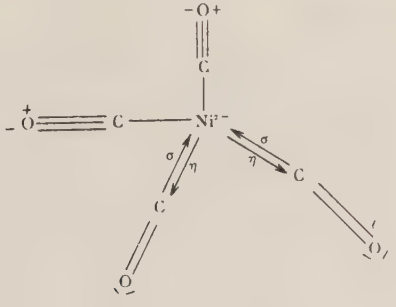
Les valeurs de l'espacement interatomique :

$$\text{Ni} - \text{C} = 1{,}8 \pm 0{,}003 \text{ U.A.}$$
$$\text{C} - \text{O} = 1{,}15 \text{ U.A.}$$

ont été données par Brockway et Cross [**14**], ce qui correspond respectivement à des liaisons intermédiaires entre la simple et la double liaison pour Ni — C et entre la double et la triple liaison pour C — O.



L'étude des modifications des forces de liaison entre Ni-C et C-O restantes, lors de substitutions partielles a



permis à Bigorgne [**11**] de proposer un schéma à plusieurs formes de résonance.

Bigorgne [**10**], par l'étude du spectre de vibrations moléculaires, établit que l'énergie de liaison Ni-C est de 73000 C/mol, ce qui explique la facile dissociation du nickel-carbonyle.

§ 4. — PROPRIETES CHIMIQUES

La formation du nickel-carbonyle à partir de la poudre de nickel et de l'oxyde de carbone est exothermique; chauffé brusquement, il peut détoner avec production de nickel et de carbone formant un dépôt noir :

$$Ni\ (CO)_4 \rightarrow Ni - 2C + 2\ CO_2$$

Action de la chaleur

La vapeur de nickel-carbonyle commence à se dissocier dès 60° surtout au contact d'une paroi; cette dissociation, totale à 150°, donne de l'oxyde de carbone et un dépôt miroitant de nickel sur du verre [**5**, **27**, **40**] :

$$Ni\ (CO)_4 \rightarrow Ni + 4\ CO.$$

La décomposition paraît résulter d'un processus hétérogène. Elle est d'abord du premier ordre, puis est retardée ultérieurement par l'oxyde de carbone produit. Il y aurait deux étapes :

$$(1)\quad Ni\ (CO)_4 \rightarrow Ni\ (CO)_3 + CO$$
$$(2)\quad Ni\ (CO)_3 \rightarrow Ni + 3\ CO$$

cette dernière serait retardée par l'action inverse de la synthèse :

$$Ni\ (CO)_3 + CO \rightarrow Ni\ (CO)_4$$

La mesure de la vitesse de la décomposition thermique de la vapeur de nickel-carbonyle a été faite aux températures de 70°, 80° et 90° C. par Sotosaki et Suginuma [**49**].

Ils en ont déduit deux équations de vitesses suivant l'importance de l'adsorption du nickel-carbonyle ou de l'oxyde de carbone formé sur les parois de l'enceinte :

$$(1 + 3\ bpo)\ \left(2{,}303 \log. \frac{3\ po}{4\ po - p}\right) - bv = K_1$$

$$3\ po\ (2{,}303\ \log.\ \frac{3\ po}{4\ po - p}) - v = K_{11}$$

k_1 et k_{11} sont les constantes de vitesse

b dépend de la propriété du nickel formé

$$v = \frac{p - po}{t}$$

L'étude de l'influence de la paroi de l'enceinte ainsi que celle du rapport $\frac{\text{surface de la pellicule de nickel formé}}{\text{volume de l'enceinte}}$ a été faite par Sotosaki [**48**].

Action du rayonnement ultra-violet

Il provoque une action identique à celle de la chaleur [**44**].

Métalloïdes

L'oxygène ou l'air mélangés à la vapeur de nickel-carbonyle provoquent une totale oxydation :

$$2\ Ni\ (CO)_4 + 5O_2 \rightarrow 2NiO + 8\ CO_2$$

Suivant les conditions de la réaction celle-ci peut être explosive ou se traduire par une inflammation spontanée [**45**] ; ainsi, à 20° C. un mélange d'air et de vapeur de nickel-carbonyle, dont la tension de vapeur est de 15 mm de mercure, s'enflamme spontanément.

Le chlore, le brome, l'iode, le S dissous dans un solvant organique réagissent sur le nickel-carbonyle pour donner un sel de nickel bivalent et de l'oxyde de carbone. Les hydracides et l'ammoniaque n'attaquent que peu le nickel-carbonyle tandis que l'hydrogène sulfuré le décompose, de même que l'acide nitrique et l'eau régale.

Réactions de substitution

Un grand nombre de molécules possédant un doublet non utilisé (ligandes) pourront jouer le même rôle que l'oxyde

de carbone et par suite se substituer à lui dans la molécule de nickel-carbonyle [**45**].

§ 5. — USAGES

a) Rôle de catalyseur

Le nickel-carbonyle est très utilisé comme catalyseur dans de nombreuses synthèses organiques. Parmi les plus importantes nous citerons :

1° La cyclisation, sous pression, de l'acétylène préalablement dilué par de l'azote (par sécurité), en présence de nickel-carbonyle dissous dans le tétrahydrofurane;

2° Le couplage des chlorures d'allyles, sous son action, dans l'alcool méthylique anhydre; il y a dégagement d'hydracide et formation de composés diéniques;

3° La formation de dérivés acryliques à partir de l'acétylène;

4° La réaction Oxo. Cette réaction a été mise au point par la Ruhrchemie A. G. On fait agir l'oxyde de carbone sous pression et à température élevée sur un dérivé éthylénique et sur un composé HY contenant un hydrogène actif (H(OH), H(OR), HNR^2); on obtient suivant le cas un acide, un ester ou une amide.

Dans cette réaction le nickel-carbonyle peut être utilisé seul; il se comporte alors comme l'oxyde de carbone et réagit stœchiométriquement.

b) Obtention de nickel pur

On sépare le nickel de ses minerais en le transformant en nickel-carbonyle, la destruction de ce dernier libère le nickel pur.

c) Obtention de nickel pulvérulent finement divisé (Mond)

La dissociation du nickel-carbonyle permet d'obtenir du nickel très divisé dont les grains peuvent être « nourris » à volonté au contact du produit en cours de dissociation (Mond).

DEUXIÈME PARTIE

TOXICOLOGIE

CHAPITRE I. — Toxicité.

§ 1. — Historique.

§ 2. — Toxicité comparée chez l'animal; DL 50.

§ 3. — Toxicité chez l'homme :

— aiguë

— chronique

— différée

— concentrations maximales tolérables.

CHAPITRE II. — Recherche toxicologique.

§ 1. — Caractérisation et dosage du nickel-carbonyle dans les atmosphères.

§ 2. — Dosage du nickel dans les milieux biologiques.

CHAPITRE I

TOXICITÉ

§ 1er. — HISTORIQUE

Lors de sa découverte en 1890 par Mond, on ne pensait pas que ce composé fût plus dangereux que l'oxyde de carbone qu'il contenait; aussi les premiers utilisateurs ne prirent que de légères précautions.

En 1891, Henriot et Richet [**29**] croyaient que le nickel-carbonyle absorbé par le sang se décomposait, lentement pour donner de la carboxyhémoglobine; Langlois [**36**] était du même avis, tandis que J. Mc Kendrick et W. Snodgrass [**39**] pensaient au contraire à la toxicité propre du nickel métal; en 1902 Walhen [**55**] attribuait l'action toxique au composé lui-même.

Des accidents graves dont 4 mortels incitèrent la Société Mond Nickel Company's Works à demander en 1907 à Armit [**4**] une première étude de la toxicité du nickel-carbonyle; malgré une expérimentation très poussée sur l'animal, il ne put déceler de combinaison chimique entre l'hémoglobine et le nickel-carbonyle.

Il pensait qu'au contact de l'humidité et du CO^2 de l'air (ce qui est le cas dans l'alvéole pulmonaire) le nickel-carbonyle se décomposait rapidement en oxyde de carbone et en un composé du nickel qui serait probablement un carbonate basique hydraté, 2 fois 1/2 plus soluble dans

le sérum que dans l'eau. Dans le sérum il donnerait une solution colloïdale.

Pour Armit [**4**] les propriétés toxiques du nickel-carbonyle seraient dues non à l'oxyde de carbone mais au composé basique peu soluble mais excessivement divisé qui tapisserait l'arbre respiratoire. Une partie du nickel passerait en solution dans le sang qui le transporterait aux différents organes où il exercerait une action spécifique sur l'endothélium des vaisseaux capillaires et provoquerait des hémorragies en particulier au niveau du cerveau, des surrénales, etc.

Armit vérifia l'élimination par l'urine et par les fécès du nickel-carbonyle.

Pour Kincaid [**33**] les effets toxiques de l'inhalation des vapeurs de nickel-carbonyle seraient dues à des produits de décomposition plus qu'au toxique lui-même. Ces produits retrouvés au niveau du poumon n'ont pu être identifiés de façon définitive mais seraient probablement, tout au moins en partie, des dérivés d'oxydation du nickel.

§ 2. — TOXICITE COMPAREE CHEZ L'ANIMAL

Armit [**4**] a étudié les effets de l'exposition à des atmosphères contenant des vapeurs de nickel-carbonyle sur les lapins, les chats et les chiens. Garland [**24**] les a étudiés sur les souris et récemment Barnes et Denz [**6**] ont expérimenté sur les rats ou les lapins à l'occasion de l'étude des propriétés thérapeutiques du B. A. L. (dimercaptopropanol).

Les résultats de ces recherches sont résumés dans le tableau I. Parmi eux seuls ceux de Barnes et Denz ont été obtenus en opérant avec un appareillage à débit bien contrôlé et ont permis la détermination de la D. L. 50. Dans les autres travaux, la dose léthale n'est pas une quantité bien définie et les résultats doivent être considérés seulement comme semi-quantitatifs. Néanmoins, il apparaît une différence marquée en ce qui concerne la toxicité du nickel-carbonyle pour les différentes espèces.

TABLEAU I

Animal	D. L. 50		Temps d'exposition en minutes	Auteurs
	mg /litre	p. p. M.		
souris	0,1	14	10	Garland
rats	0,4	56	30	Barnes et Denz
lapins	0,3 - 1,2	42 - 168	30	—
lapins	1,25	175	65	Armit
chats	2,75	393	90	—
chiens	2,5	350	90	—

Des recherches échelonnées sur 5 ans furent entreprises aux U. S. A. par la Société Rhom et Hass en collaboration avec la Faculté de Médecine de Jefferson et avec l'aide de la Commission pour l'énergie atomique; J. F. Kincaid, Js Strong et W. Sundermann [**33**] déterminèrent par la méthode de Miller et Tainter la D. L. 50 pour une exposition unique de 30 mn; ils trouvèrent :

0,067 mg/l soit 9 pp m pour les souris
0,24 — — 33 — — les rats
1,9 — — 266 — — les chats

Ces résultats ont permis aux auteurs de constater que la valeur de la D. L. 50 est directement proportionnelle à la puissance 2/3 du poids des 3 espèces étudiées et qu'elle pourrait s'exprimer par la formule :

$$D.\,L.\,50 = 0{,}009\ P^{2/3}$$

P étant le poids de l'animal considéré exprimé en g et la D. L. 50 étant exprimée en mg de nickel-carbonyle par litre d'air.

§ 3. — TOXICITE CHEZ L'HOMME

1° Toxicité aigue

Pour proposer une concentration maximale tolérable pour l'homme, l'utilisation des données expérimentales

acquises sur l'animal est rendue difficile par les grandes différences qui existent entre les valeurs des D. L. 50 pour les différentes espèces. Une estimation basée sur le poids aboutirait à une valeur trop grande, non en rapport avec la toxicité réelle du nickel-carbonyle.

En effet, une extrapolation à l'homme d'un poids moyen de 70 kg conduit en appliquant la formule de KINCAID à une D. L. 50 de 15 mg/l (soit 2000 ppm).

KINCAID [**33**] a rejeté cette valeur et a choisi la D. L. 50 déterminée pour les rats c'est-à-dire 30 ppm pour une exposition de 30 minutes. Dans la pratique courante on utilise une concentration 10 fois moindre supposant qu'elle ne produira pas de symptômes aigus graves; bien qu'arbitraire cette valeur de 3 pp m, comme concentration maximale tolérable pour une exposition unique de 30 minutes, l'a conduit à établir la relation 3 pp m $\times$ 30 mn = 90.

En l'appliquant, KINCAID calcule la concentration maximale tolérable pour une exposition unique de 40 heures étalées sur 5 jours de travail.

$$90 = C \times 40 \times 60$$

Il fixe ainsi à C = 0,04 pp m la valeur de la concentration maximale tolérable.

2° TOXICITÉ CHRONIQUE

GARLAND [**24**] trouve que le nickel-carbonyle ne s'accumule pas et que de petites doses initiales créent une accoutumance. Par suite sont tolérées des doses initialement léthales.

Ces résultats ont été confirmés par des expériences faites par KINCAID [**34**] sur des souris. L'exposition à 10 reprises différentes de 30 minutes chacunes au cours d'une période d'une durée de 48 jours dans des atmosphères toxiques de concentration croissante (0,016 à 0,19 mg/litre en nickel-carbonyle) n'entraîna aucune mort et cependant, à partir de la 6e exposition la D. L. 50 avait été atteinte.

Toutefois, la mort des souris survient lorsque l'espacement entre 2 expositions est égale ou supérieure à 2 semaines. Il apparaît donc que la tolérance résultant d'expositions répétées au nickel-carbonyle est d'une durée relativement courte.

Aussi n'est-il pas possible de fixer une dose susceptible d'installer par répétition et dans un délai plus ou moins long des phénomènes d'intoxication chronique.

Seule notamment l'évaluation du taux de nickel dans les urines peut permettre le dépistage de l'intoxication chronique; celle-ci peut être affirmée quand la teneur en nickel dépasse 3 µg %.

3° Toxicité différée

La question s'est aussi posée d'une possibilité de toxicité différée. L'action cancérigène du nickel-carbonyle a été mise en cause à ce sujet.

Selon Hueper [**30**] la propriété cancérigène apparente du nickel-carbonyle fut constatée pour la première fois par Bayer en 1924 [**8**] et le premier rapport signalant le nombre excessif de cancers du poumon et des voies aérophores chez les ouvriers du nickel fut établi en 1932 par Grenfell.

Des études statistiques sérieuses établies de 1907 à 1934 puis de 1923 à 1948 ont montré, sans aucune contestation à Barnett [**7**], la fréquence des néoplasies respiratoires chez les ouvriers travaillant dans l'industrie du nickel (34 % des cas de cancers du poumon).

Kincaid pense aussi que le nickel-carbonyle est probablement l'agent responsable.

Quoi qu'il en soit, on manque malheureusement d'éléments d'appréciation ainsi que de recul dans le temps, pour pouvoir déterminer judicieusement la tolérance de l'homme à de très faibles concentrations de nickel-carbonyle à la suite d'expositions pendant de nombreuses années dans des atmosphères ainsi polluées.

Préoccupé néanmoins par la possibilité de cette action différée, le 19e Congrès annuel de la Conférence Américaine des Hygiénistes Industriels [**16**] a décidé de fixer la concentration maximale tolérable à 0,001 parties par million (soit un milliardième).

Pour Kincaid [**34**], plus sévère, n'importe quelle concentration est dangereuse à la longue et toute exposition doit être évitée.

Toxique redoutable le nickel-carbonyle exigera donc pour une protection efficace des ouvriers qui le manipulent des précautions minutieusement contrôlées par des méthodes de détection et de dosage très sensibles.

CHAPITRE II

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE

§ 1er. — CARACTERISATION ET DOSAGES DU NICKEL-CARBONYLE DANS LES ATMOSPHERES

A. — *CARACTERISATION*

1) *Odeur*

Eventuellement, la méthode la plus simple pour déterminer la présence d'une vapeur toxique dans l'air est la détection par l'odeur.

Le nickel-carbonyle présente une odeur douce et peu pénétrante, semblable à celle de la suie ou du moisi.

L'aptitude à le déceler dans l'air par l'odeur s'améliore généralement avec la pratique, mais elle varie beaucoup avec les facultés individuelles de perception.

Kincaid [**34**] a conclu, à la suite d'expériences faites dans des atmosphères contrôlées en permanence par un détecteur continu, que l'on pouvait déceler par l'odorat 3 ppm dans les circonstances les plus favorables; cette concentration maximum est 6 fois plus élevée que celle indiquée par Armit [**4**] mais, cette odeur peut être facilement cachée par la présence d'autres produits chimiques odorants.

Comme Kincaid nous croyons que ce mode de détection peut jouer encore un rôle utile dans les opérations de laboratoire quand on s'adresse à un personnel scientifi-

quement exercé. Dans tous les cas la règle applicable est, à son avis, la suivante : « Si vous le sentez, sortez. »

2) *Lampe à alcool méthylique*

Armit avait déjà constaté que la flamme du bec Bunsen devenait lumineuse dans une atmosphère contenant au moins une partie pour 400.000 de nickel-carbonyle.

Une atmosphère renfermant au moins cette concentration communique à une flamme bleue d'une lampe à alcool méthylique une coloration jaune.

B. — *DOSAGES*

1. — Méthodes physiques

a) Dosage par détermination de l'oxyde de carbone libéré par thermolyse du nickel-carbonyle.

Par passage dans un four porté à une température de 150° les vapeurs de nickel-carbonyle contenues dans l'atmosphère sont décomposées en Ni et CO; le taux d'oxyde de carbone est déterminé par absorption dans l'infra-rouge.

Cette méthode a l'inconvénient de ne pouvoir discriminer l'oxyde de carbone préexistant de celui apparu par destruction du nickel-carbonyle et sa limite de sensibilité 50 ppm, satisfaisante pour la détermination du fer-carbonyle, est insuffisante pour celle du nickel-carbonyle beaucoup plus toxique. De là apparaît la nécessité de mise au point de dosages plus sensibles assurant un meilleur contrôle.

b) Appareil à dosage continu de J. E. Mac Carley, R. S. Saltzmann et R. H. Osborn [**38**].

L'appareil repose sur les trois principes suivants :

1° Quand un filet d'air contenant du nickel-carbonyle vient frapper une surface chaude, le nickel-carbonyle se décompose en oxyde de carbone et en dérivés indéterminés du nickel qui se déposent sur la surface chaude.

2° La mesure de la lumière réfléchie par la surface, sur laquelle ces composés se sont déposés, donne une valeur qui varie directement avec la quantité de dépôt tant que l'épaisseur de ce dernier reste faible.

3° Il est possible par des dispositifs électriques et optiques, de mesurer d'une façon continue la quantité de lumière réfléchie; celle-ci est nulle en l'absence de dépôt, le rayon incident de lumière polarisée dans le plan d'incidence faisant avec le miroir l'angle de Brewster. L'appareil enregistre au moyen d'une cellule photo-électrique l'intensité de la lumière réfléchie et il est possible d'étalonner directement l'appareil en fonction du nickel-carbonyle contenu dans l'atmosphère analysée.

La précision est de ± 20 % pour une teneur de 1 ppm. L'étalonnage de l'appareil est très délicat, il faut utiliser de l'oxyde de carbone pur et sec contenant une quantité connue de nickel-carbonyle. Il faut assez souvent remplacer le miroir pour procéder à son nettoyage (fig. 1).

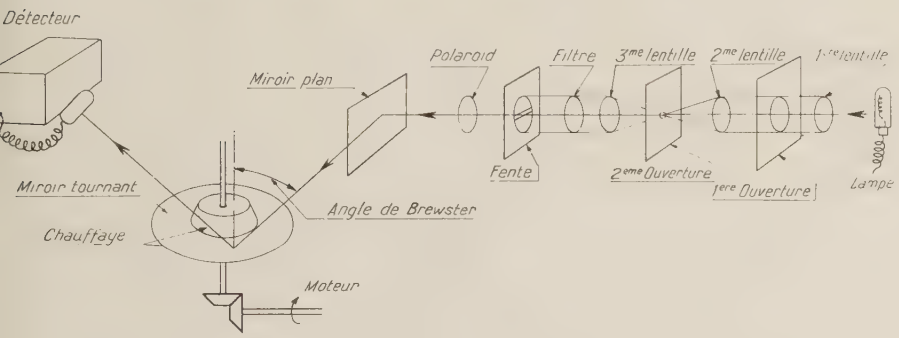


Fig. 1. — Schéma de l'appareil de dosage continu du nickel-carbonyle. (Mc. Carley et Saltzmann).

2. — Méthodes analytiques

A mesure que la notion de toxicité des vapeurs de nickel-carbonyle apparaissait plus clairement, les concentrations maximales tolérables étaient fixées dans des limites de plus en plus étroites et la nécessité de nouvelles techniques plus sensibles se faisait sentir.

Kincaid et ses collaborateurs [**34**] ont mis au point trois méthodes analytiques :

— un dosage rapide,

— un dosage continu,

— un dosage très sensible pour les très faibles concentrations.

La méthode rapide et le dosage continu utilisent un procédé déjà préconisé par Conlon et Taylor [17] basé sur la conversion de la vapeur de nickel-carbonyle en halogénure de nickel par sa réaction sur le Br ou le Cl en phase gazeuse; la fumée formée est capable de diffuser à 90° la lumière, ce qui permet d'établir une relation entre l'intensité de la lumière diffusée et la concentration en nickel-carbonyle contenu dans l'air contaminé.

Méthode rapide ou essai « Sniffer »

Ce procédé repose sur la mesure visuelle de l'intensité de la lumière diffusée.

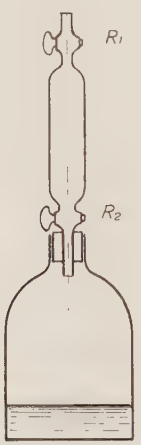


Fig. 2. — Schéma du Sniffer.

L'appareil comporte (fig. 2) un tube de verre portant 2 robinets d'arrêt (R1 et R2) disposés en série, qui traverse un bouchon en caoutchouc obturant un flacon. On fait le vide dans l'ensemble et l'espace compris entre les 2 robinets d'arrêt est rempli de vapeur de chlore dilué. Pour effectuer ce remplissage on présente l'extrémité libre du tube au-dessus d'une solution saturée de chlore dans le tétrachlo-

rure de carbone. On ouvre le robinet R1 que l'on referme ensuite, l'appareil d'échantillonnage est ainsi prêt.

Pour effectuer la détermination on porte l'appareil dans l'atmosphère à examiner, on ouvre R1 puis R2.

Toute concentration supérieure 5 ppm provoque la formation d'une fumée qui, par comparaison avec un étalon en matière plastique de turbidite fixe, donne la teneur en nickel-carbonyle en se référant à une courbe d'étalonnage. La précision varie de ± 25 à ± 50 %, la gamme d'utilisation allant de 5 à 70 ppm.

Détecteur continu

Cet appareil est beaucoup plus précis mais aussi plus complexe.

Un faible filet d'air, prélevé par aspiration, pénètre dans une chambre à réaction où il entre en contact avec un courant gazeux à débit soigneusement contrôlé, contenant une concentration fixe de vapeurs de brome et de teneur en humidité parfaitement mesurée (le brome est obtenu par électrolyse de bromure de sodium).

La fumée produite dans la cellule à réaction est envoyée dans une chambre à fumée et reprise par un courant d'air annulaire rapide, afin d'éviter la formation d'un dépôt sur les parois.

Un faisceau de lumière est focalisé sur ce courant. La lumière diffusée par une quelconque fumée sous un angle de 90° par rapport au faisceau lumineux et au courant de gaz est reçue sur une cellule photo-électrique; la lumière directe est reprise par un jeu de lentilles et son intensité affaiblie par des absorbeurs jusqu'à ce qu'elle soit égale à celle du faisceau à 90° en l'absence de fumée.

Ces 2 faisceaux sont envoyés alternativement sur un tube multiplicateur de lumière, ils sont égaux s'il n'y a pas de fumée donc pas de nickel-carbonyle; s'il y a production de fumée, la lumière est dispersée vers le collecteur à 90°; ce faisceau devient plus intense que le faisceau direct, cette inégalité étant amplifiée et enregistrée.

La gamme d'utilisation de ce détecteur couvre une zone de 0 à 9 ppm et l'alarme est déclenchée automatiquement pour 2 ppm.

La précision est voisine de 20 %.

L'intérêt de cet appareil réside dans le fait qu'il indique immédiatement une fuite de nickel-carbonyle dont la concentration serait dangereuse pendant les courtes expositions. Mais l'appareillage est très compliqué, il exige un réglage parfait des débits et du système optique, enfin son étalonnage est très délicat.

Méthode chimique

Elle permet de déceler des doses inférieures à celles mesurables par le détecteur continu.

L'appareil comprend essentiellement une pompe destinée au prélèvement de l'échantillon, un compteur pour la mesure du volume débité et un absorbeur contenant une solution alcoolique d'iode retenant le nickel-carbonyle sous forme d'iodure de nickel. Le dosage est réalisé sur le contenu de l'absorbeur après élimination de l'iode en excès. Pour cette détermination Kincaid [**34**] propose une technique recommandée par Feigl [**22**] pour sa grande sensibilité; elle repose sur la mesure à 440 mμ de l'intensité de la coloration (rouge orangé) obtenue par l'action de la diméthylglyoxime sur la solution à doser, préalablement alcalinisée par l'hydroxyde d'ammonium concentré et oxydée par l'eau de Br. Le tarage du photocolorimètre est fait sur un échantillon « à blanc » préparé avec les réactifs seuls.

Le volume d'air débité doit être d'autant plus grand que la teneur en nickel-carbonyle est présumée faible.

Pour les concentrations de 70 à 1500 ppm on opère sur une partie aliquote de l'échantillon. Après élimination de l'iode par l'hyposulfite de sodium en milieu acétique, on effectue la réaction décrite plus haut.

Pour les faibles teneurs de 0 à 70 ppm on opère sur la totalité de l'échantillon que l'on évapore à siccité dans une capsule pour chasser l'excès d'iode. L'iodure de nickel est repris par une petite quantité d'eau. Sur la liqueur obtenue, on fait la réaction à la diméthylglyoxime. La sensibilité de cette technique est de 2 milliardièmes à la condition de prolonger la prise d'essai pendant 50 heures avec un débit de 100 ml/minute.

Nous avons contrôlé la sensibilité de cette méthode, qui par ailleurs s'est révélée particulièrement maniable, mais

nécessite un temps de prélèvement long. Il est donc nécessaire d'effectuer parallèlement une mesure continue de la teneur en nickel-carbonyle si l'on ne veut pas étaler sur un laps de temps trop long une pointe de concentration élevée mais de petite durée dont l'effet peut être désastreux pour la sécurité du personnel.

Pour cette raison, la Société Rhom et Hass de Houston (Kansas), utilisateur de grandes quantités de nickel-carbonyle en tant que catalyseur dans la synthèse des plastiques acryliques, emploie les 3 procédés que nous venons de décrire et par là même est arrivée à une protection efficace du personnel.

Il convient aussi de signaler les 2 méthodes pratiques suivantes :

Shapiro [**47**] propose un dosage du nickel par photométrie; une solution aqueuse de murexide (purpurate d'ammonium) réagit avec le complexe de nickel et d'ammoniaque et sa couleur vire du rouge carmin au jaune orangé; la limite d'identification est de 0,2 µg de Ni dans 2 cm^3 de solution à une dilution limitante de 1/5000.000.

La coloration suit la loi de Beer et Lambert.

Plus récemment Kobayashi [**35**] a mis au point « un dosage rapide de la vapeur de nickel-carbonyle à l'aide de tubes de détection ». Le tube est rempli d'un gel de silice adsorbant chargé de chlorure d'or; la coloration du gel passe du jaune pâle au bleu violet au contact des vapeurs de nickel-carbonyle. Le dosage est possible pour des teneurs supérieures à 20 ppm par la mesure de la longueur de la couche colorée. Cette méthode permet de détecter le toxique jusqu'à 3 ppm.

§ 2. — DOSAGE DU NICKEL DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES

L'apparition tardive des signes d'intoxications a incité les auteurs à rechercher le nickel dans l'organisme, afin d'établir le diagnostic.

En 1908 Armit [**4**] évalue la teneur du nickel contenu dans certains organes d'animaux ayant subi des expositions aux vapeurs de nickel-carbonyle.

Après calcination au four à moufle des tissus il dissout le nickel des cendres dans de l'eau aiguisée par de l'acide chlorhydrique et effectue un titrage colorimétrique sous la forme de diméthylglyoximate de nickel.

Actuellement deux techniques de dosage sont utilisées; elles nécessitent une minéralisation de l'échantillon puis l'isolement du nickel par la diméthylglyoxime suivie d'une extraction chloroformique.

L. Ghiringhelli et J. Dakli [**26**] ont fait des dosages de nickel dans l'urine. Après destruction de la matière organique par le mélange nitrophosphorique, ils forment le complexe du nickel diméthylglyoxime et l'extraient au chloroforme.

La densité optique de l'absorption de cette solution chloroformique à 4 700 UA donne la concentration en nickel, en se référant à une courbe d'étalonnage.

J. F. Kincaid et ses collaborateurs [**34**] ont déterminé le taux de nickel dans l'urine et le sang.

Après destruction de l'échantillon par le mélange nitrosulfurique ils utilisent la méthode analytique d'Alexander Or. Godar, Cm. Linde [**1**] pour doser le nickel. Ils font une première extraction du nickel, à l'état de diméthylglyoximate par le chloroforme, puis après avoir repris le nickel par de l'acide chlorhydrique dilué, ils traitent le liquide par le diéthyldithiocarbamate de sodium, ce qui donne un précipité d'un nouveau complexe qu'ils extraient par l'alcool isoamylique. Le dosage est effectué par mesure spectrophotométrique de l'absorption de la solution isoamylique à 3800 UA en se référant à une courbe d'étalonnage.

TROISIÈME PARTIE

EFFETS BIOLOGIQUES

CHAPITRE I. — Etude clinique de l'intoxication par le nickel-carbonyle.

CHAPITRE II. — Métabolisme du nickel introduit dans l'organisme par inhalation de vapeurs de nickel-carbonyle.

CHAPITRE III. — Etude anatomo-pathologique de l'intoxication.

CHAPITRE IV. — Traitement de l'intoxication.

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE DE L'INTOXICATION PAR LE NICKEL-CARBONYLE

§ 1. — Forme aiguë.
§ 2. — Forme subaiguë.
§ 3. — Forme à effets différés.

§ 1er. — FORME AIGUE

Les observations cliniques et les recherches expérimentales ont prouvé la toxicité redoutable du nickel-carbonyle particulièrement quand il pénètre par les voies respiratoires.

Chez l'homme la symptomatologie de l'empoisonnement aigu par le nickel-carbonyle relève de 2 types : accidents initiaux et retardés.

Les signes de début, généralement bénins, apparaissent pendant et immédiatement après l'exposition à l'atmosphère polluée; ils se traduisent par des étourdissements suivis très rapidement par de la dyspnée et des vomis-

sements. Les patients souffrent de céphalée et éprouvent une douleur ou une sensation de constriction au niveau du sternum.

Ces symptômes disparaissent en général rapidement dès que le patient est amené à l'air pur.

Cette rémission peut durer plusieurs jours avant que ne se manifeste l'atteinte plus grave de l'action secondaire; généralement 12 à 36 heures après les symptômes initiaux la dyspnée réapparaît; on constate une cyanose et la température s'élève.

Le second jour, ou un peu plus tard, apparaît une toux accompagnée de crachats hémoptoïques; le pouls s'accélère, une polypnée sévère s'instaure, le rythme cardiaque restant normal.

Un délire à allure diverse apparaît souvent, traduisant l'atteinte du système nerveux central. Dans les cas extrêmes, la mort survient entre le 4e et le 11e jour.

§ 2. — FORME SUBAIGUE

Lorsque l'individu a été exposé à une atmosphère de concentration moindre en toxique, les symptômes immédiats peuvent ne pas apparaître et seuls surviennent les accidents retardés.

Dans ce cas la lenteur de l'installation des signes révélateurs de l'intoxication est telle que la victime apprendra seulement par l'apparition des effets retardés qu'elle a subi une exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle.

§ 3. — FORME A EFFETS DIFFERES

Certains auteurs [**7, 8, 30, 37**] pensent que de longues expositions répétées dans des atmosphères contenant de très faibles concentrations de ce toxique seraient génératrices de cancers de l'appareil respiratoire.

CHAPITRE II

MÉTABOLISME DU NICKEL INTRODUIT DANS L'ORGANISME PAR INHALATION DE VAPEURS DE NICKEL-CARBONYLE

§ 1. — Elimination du nickel.

§ 2. — Mécanisme de l'intoxication.

La voie de pénétration élective est la voie pulmonaire. Au niveau de l'alvéole pulmonaire le nickel-carbonyle en contact avec de l'air humide se décompose pour donner de l'oxyde de carbone et un dérivé du nickel dont la composition n'a pas encore été totalement élucidée.

Pour Armit [4] il s'agirait d'un hydrocarbonate basique de nickel et pour Kincaid [33] d'un dérivé oxydé du nickel.

Quel que soit le composé du nickel formé, il passe dans le sang qui le véhicule aux différents tissus dans lesquels le nickel pourra être caractérisé et même dosé.

§ 1er. — ELIMINATION DU NICKEL

Le nickel ingéré ou inhalé est éliminé par l'urine et les fécès.

Selon Drinker [**21**] et ses collaborateurs le nickel n'est presque jamais détecté dans l'urine normale.

Ils ont remarqué en 1924 que des humains ayant ingéré du nickel en rejetaient plus de 30 milligrammes par jour dans les selles et seulement 4 milligrammes dans l'urine. Ces observations contredisent celles de Kent et Mc Cance [**32**] qui ont trouvé l'excrétion du nickel plus importante dans l'urine que dans les fécès.

Wase, Goss et Boyd [**56**] dans des expériences sur la souris, ont injecté du nickel radioactif (sous la forme de chlorure) à l'intérieur du péritoine et ont noté que, dans les premières huit heures, il y avait une plus grande élimination de nickel dans les excréments que dans l'urine.

Armit [**4**] avait déjà contrôlé en 1907 que le nickel inhalé sous forme de nickel-carbonyle était éliminé dans les fécès et par l'urine.

Sunderman et Kincaid [**51**] consignant des observations cliniques sur 36 personnes accidentellement exposées à ce composé ont trouvé que les concentrations de nickel dans l'urine augmentaient d'une façon variable.

Tedeschi et Sunderman [**53**] ont étudié chez le chien le métabolisme du nickel ingéré et les modifications apportées à ce métabolisme par une exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle. Ils ont constaté que normalement 90 % du nickel ingéré était retrouvé dans le fécès et 10 % dans l'urine; observations qui ont confirmé celles de Drinker.

Ils ont en outre constaté qu'après une exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle, l'élimination urinaire était fortement augmentée par rapport à la période préliminaire de contrôle, alors que le taux dans les fécès variait peu.

Cependant ils n'ont pu établir une relation entre l'augmentation du taux urinaire et la quantité de vapeur de nickel-carbonyle inhalée.

Ils ont aussi noté que tout le nickel ingéré et inhalé était totalement éliminé au bout de 6 jours.

Pour ces auteurs l'augmentation de l'élimination urinaire serait hautement significative d'une exposition au nickel-carbonyle même à des concentrations trop faibles pour provoquer des accidents aigus.

Aussi, dans les usines où le nickel-carbonyle est manipulé, on attache une importance capitale à la mesure régulière du taux du nickel urinaire des ouvriers.

Une augmentation de ce taux permettrait de déceler une exposition non enregistrée par les appareils de surveillance.

Suivant l'importance du taux trouvé un traitement antitoxique contrôlé serait mis en place.

Pour KINCAID [**34**] si la concentration du nickel dans l'urine recueillie durant les 8 heures suivant l'exposition est inférieure à 25 µg % l'intoxication peut être considérée comme modérée.

Dans ce cas, même si les signes secondaires de l'exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle apparaissent ils seront très faibles.

De 25 à 50 µg %, on observe généralement des effets retardés encore discrets; mais si la concentration en nickel dépasse 50 µg %, les effets retardés peuvent être graves et nécessitent une thérapeutique au B. A.L. (dimercaptopropanol).

D'autre part, KINCAID a déterminé la concentration du nickel urinaire chez 69 personnes n'ayant eu aucun contact avec le nickel-carbonyle.

Il a trouvé que toutes les concentrations étaient inférieure à 3 µg %.

Aussi a-t-il choisi cette valeur comme taux maximum normal au-delà duquel il y a présomption de contact avec du nickel-carbonyle.

En 1958 SUNDERMAN [**51**], à la suite d'expérimentations sur le rat et de 11 observations d'intoxication humaine, confirme, à peu de choses près, les valeurs proposées par KINCAID pour apprécier le degré d'intoxication considérant la proportion de :

moins de 10 µg comme l'indice d'une intoxication modérée;

de 10 à 50 µg comme l'indice d'une intoxication moyennement sévère;

au-dessus de 50 µg comme l'indice d'une intoxication sévère.

§ 2. — MECANISME DE L'INTOXICATION

Le mécanisme de l'intoxication est encore mal défini et bien hypothétique.

A l'heure actuelle il semble admis que l'action toxique du nickel-carbonyle ne peut être imputée à l'oxyde de carbone libéré lors de sa décomposition.

Kincaid a mesuré le taux de l'oxyde de carbone dans le sang d'animaux soumis à une concentration égale à la dose léthale 50; l'oxycarbonémie trouvée était seulement de 5 %, donc nettement insuffisante pour provoquer des manifestations toxiques et de plus inférieure à celle à laquelle il était logique de s'attendre, tout au moins si la totalité de l'oxyde de carbone du nickel-carbonyle inhalé s'était comporté comme non combiné.

L'action toxique serait due soit au nickel-carbonyle lui-même soit aux composés métalliques provenant de sa décomposition.

Wase et ses collaborateurs [**56**] émettent l'hypothèse d'une accumulation du nickel au niveau du poumon. Comme tous les métaux lourds, le nickel formerait un complexe avec les protéines. La particulière concentration du métal au niveau du poumon pourrait s'expliquer par la formation d'un complexe de grande stabilité avec certaines protéines pulmonaires de nature non encore élucidée, mais vraisemblablement différentes de celles des autres organes.

Quelques auteurs feraient intervenir l'action du nickel sur certains processus enzymatiques, non précisés par les auteurs.

Son rôle serait double : activation ou inhibition des enzymes. Au niveau du poumon son action sur les systèmes diastasiques affaiblirait le processus catabolique de son élimination.

CHAPITRE III

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE DE L'INTOXICATION PAR LES VAPEURS DE NICKEL-CARBONYLE

I. — ETUDE MACROSCOPIQUE.

Il existe relativement peu de travaux concernant l'intoxication expérimentale aiguë ou chronique par le nickel-carbonyle.

La revue bibliographique des travaux antérieurs fait état de résultats macroscopiques d'autopsies pratiquées chez l'homme, qui ont fait l'objet de communication d'Amor [**2**], de Brandes [**12**] et de Bayer [**8**].

Chez l'animal de laboratoire (rats, lapins) intoxiqué par des doses mortelles de nickel-carbonyle les changements les plus frappants observés à l'autopsie ont été découverts au niveau des poumons.

Les poumons des animaux sacrifiés aussitôt après exposition aux vapeurs toxiques, montrent un fort degré de

congestion et d'œdème pulmonaire; tandis que le même viscère prélevé sur un animal ayant subi une intoxication chronique montre seulement une pneumopathie de type extensif.

On relève sur certains animaux des péricardites de voisinage, parfois même des lésions de suppuration pleurale.

Parmi les lésions pathologiques extra-thoraciques on peut noter des colites, des typhlites souvent ulcératives, accompagnées parfois de lymphadénites régionales du mésentère.

Le cœur, le foie et les reins ne montrent pas de lésions macroscopiques apparentes.

Certains auteurs signalent toutefois la présence d'hémorragies constatées au niveau de la substance grise du cerveau et des surrénales [**8**].

2. — ETUDE MICROSCOPIQUE.

Après expérimentation sur l'animal de laboratoire les descriptions histopathologiques sont rapportées par Armit [**4**], Barnes et Denz [**6**], Kincaid et ses collaborateurs, Sunderman, Strong, Donnelly et West [**51**].

Pour ces auteurs les modifications pathologiques principales se produisent au niveau des poumons, du foie et du cerveau.

Ils considèrent que la mort de l'animal provient d'une déficience brutale de l'hématose due à la présence dans le parenchyme pulmonaire de zones de pneumorragies, d'atélectasies et de nécroses avec lésions étendues du revêtement et des parois alvéolaires.

A l'origine se rencontre un œdème pulmonaire important, conséquence d'un engorgement capillaire sanguin et lymphatique massif.

Ultérieurement dans les cas de chronicité et faisant suite à ces phénomènes inflammatoires aigus, apparaitraient des modifications alvéolaires tendant vers une infiltration conjonctive de leurs parois dont le maximum se manifesterait vers le 3e mois et qui évoluerait dans les cas favorables vers une lente résolution s'accompagnant d'une fibrose définitive.

A l'exception de lésions conjonctives ces auteurs ne rapportent aucune modification structurale marquante au

niveau des lobules hépatiques; ils signalent parfois une nécrose discrète périsushépatique et une surcharge pigmentaire noire des hépatocytes, ce pigment noir étant, disent-ils, semblable à celui dont ils avaient constaté la présence dans le poumon.

Il aurait été enfin observé des hémorragies pétéchiales dans les surrénales, principalement au niveau de la médullaire.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION

Le traitement de l'intoxication par le nickel-carbonyle répond aux règles générales de la thérapeutique de tout empoisonnement par un gaz. Il est conduit en fonction de la gravité du cas et du degré d'asphyxie.

L'accidenté est soustrait immédiatement au milieu toxique et déshabillé et l'on institue un traitement symptomatique.

Le collapsus implique, pour le médecin, l'utilisation d'un analeptique respiratoire tel l'α-lobéline et d'un tonicardiaque comme le cardiazol ou la digitaline.

L'administration de carbogène paraît également particulièrement indiquée.

Le patient sera maintenu au chaud et au repos absolu.

Les urines des premières huit heures après l'exposition au nickel-carbonyle seront recueillies afin de chiffrer l'élimination du toxique et d'évaluer le degré d'atteinte.

Aussi, pour des concentrations urinaires dépassant 50 µg % les symptômes retardés étant susceptibles d'être graves, on administre des antidotes. C'est ainsi que Barnes et Denz [6] proposent une thérapeutique par le B. A. L. ainsi conduite : 6 doses de 2,5 mg/kilog de poids corporel administré par voie intramusculaire à intervalle de 4 heures.

Ces doses seront renouvelées dans les mêmes conditions 24 heures après la fin du premier traitement si le nickel urinaire dépasse encore 25 µg %.

Sunderman [**52**] propose, quant à lui, l'administration de diéthyl-di-thiocarbamate de sodium associé au bicarbonate de sodium en prises *per os* de 0,5 g renouvelées 3 à 4 fois dans la journée.

L'arrêt du traitement interviendra lorsque la concentration du nickel urinaire sera égale ou inférieure à 10 µg %. Pendant la durée du traitement les malades devront s'abstenir de toute boisson alcoolisée.

QUATRIÈME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

QUATRIÈME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE I. — Détection et dosage dans les atmosphères.

§ 1. — Matériel de prélèvement.

§ 2. — Dosage spectrographique du nickel recueilli :

a) Matériel utilisé;

b) Principe de la technique.

CHAPITRE II. — Etude de la décomposition de la vapeur de nickel-carbonyle dans l'air.

CHAPITRE III. — Dosage du nickel dans les liquides et les tissus de l'organisme.

§ 1. — Matériel utilisé pour l'expérimentation.

§ 2. — Dosage dans l'urine.

§ 3. — Dosage dans le sang.

§ 4. — Dosage dans les tissus.

CHAPITRE IV. — Etude histopathologique.

CHAPITRE I

DÉTECTION ET DOSAGE DU NICKEL-CARBONYLE DANS LES ATMOSPHÈRES

§ 1. — Matériel de prélèvement.

§ 2. — Dosage spectrographique du nickel recueilli.

La nécessité impérieuse de protection du personnel contre tout contact avec le nickel-carbonyle demande un contrôle constant et très précis de ce toxique dans les atmosphères des usines.

Parmi les techniques antérieures (citées paragraphe I du chapitre II, 2e partie), celles proposées par KINCAID paraissent les plus efficaces mais une surveillance parfaite nécessite l'emploi simultané du dosage en continu par enregistrement automatique et du dosage périodique de contrôle relevant d'une technique chimique très sensible. Ce dernier seul risquerait, en effet, de ne pas faire apparaître une pointe de concentration.

C'est pour ces raisons que nous proposons une technique aussi sensible que la méthode chimique mais n'impliquant que des courtes durées de prélèvement.

Si ces prélèvements sont effectués sans discontinuité cette technique permet un contrôle efficace de la pollution des atmosphères.

Nous avons pensé utiliser la propriété du « soufre dissous dans un solvant organique de réagir, sur le nickel-carbonyle pour donner un sel de nickel bivalent et de l'oxyde de carbone » (P. Pascal [**45**]) et ensuite titrer le nickel recueilli par un dosage par spectrographie.

§ 1^er^. — MATERIEL DE PRELEVEMENT.

Ce matériel comporte un barboteur contenant le réactif, une pompe aspirante et un compteur à gaz (figure n° 3).

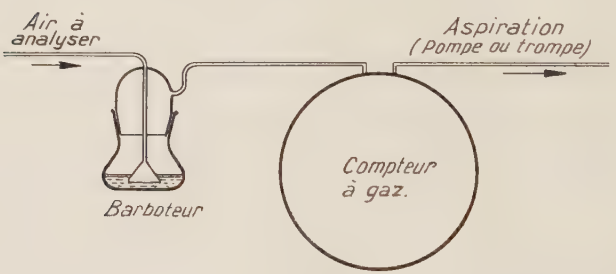


Fig. 3. — Schéma du matériel de prélèvement.

a) Barboteur

Nous avons essayé de déterminer quelle est la forme et le type du barboteur convenant le mieux. Nous avons comparé l'efficacité des barboteurs impinger, des barboteurs à boules et de ceux à plaque frittée; ces derniers nous ont fourni les meilleurs résultats.

Tout en tolérant un débit important ils donnent une excellente division de l'air dans le réactif et permettent une

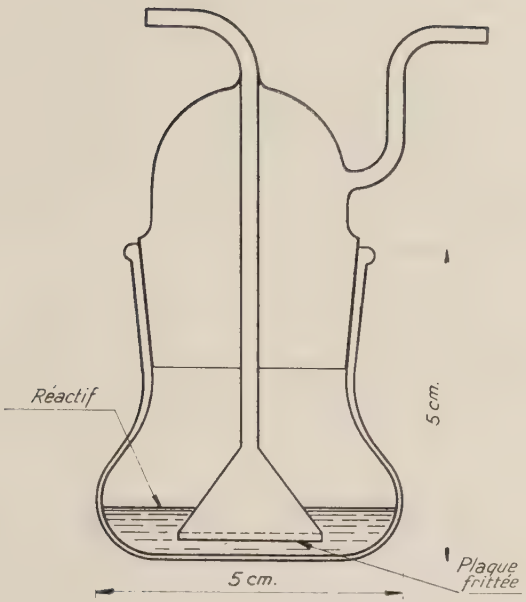


Fig. 4. — Schéma du barboteur.

bonne récupération de ce dernier. La figure n° 4 représente le schéma du barboteur adopté, nous avons choisi une forme large et basse qui permet d'utiliser une plaque frittée d'assez grande surface et un volume assez réduit de réactif 30 ml. La large ouverture permet d'autre part d'utiliser la partie inférieure du barboteur comme petit bécher pour évaporer le réactif.

b) Réactif

Le problème consistait à trouver un bon solvant aussi bien du soufre que du nickel-carbonyle. Le benzène, l'acétone et le trichloréthylène présentaient ce double avantage. Notre choix s'est porté sur le trichloréthylène qui présente les propriétés d'être ininflammable et bien moins volatil que l'acétone. Le réactif peut être ainsi évaporé au bain-marie sans précaution. Toutefois nous avons fait des essais comparatifs entre le soufre dissous dans le benzène et le soufre

en solution dans le trichloréthylène; en opérant dans les mêmes conditions nous avons obtenu des résultats comparables.

Le réactif utilisé est une solution à 3 g par litre de soufre dans le trichloréthylène (1/3 saturation); aussi malgré une certaine évaporation du solvant, le soufre dissous ne cristallise pas dans le barboteur après passage d'un grand volume d'air.

c) Conditions d'utilisation

L'air pollué est aspiré à travers 1 ou 2 barboteurs contenant 30 ml du réactif (le 2e servant de garde) et traverse un compteur de débit. L'ensemble est monté en série (figure 3).

Le débit utilisé et la durée du prélèvement dépendent de la teneur présumée de l'atmosphère en vapeur toxique.

Une fois le prélèvement effectué on verse le contenu du barboteur dans une capsule en porcelaine dans laquelle on ajoute l'étalon interne et 30 ml de trichloréthylène utilisés pour le rinçage.

L'évaporation peut être faite dans le barboteur après avoir enlevé la plaque frittée. Le résidu d'évaporation au bain-marie est ensuite soumis à un examen spectrographique.

d) Efficacité de la technique

La technique ne pouvait être intéressante et efficace que si tout le nickel-carbonyle était retenu par un seul barboteur. Nous avons fait de nombreux essais en utilisant 2 barboteurs placés en série, en opérant sur des atmosphères contenant du nickel-carbonyle en concentrations différentes et en utilisant des débits de valeur croissante allant de 0,100 l/mn à 1 l/mn.

Pour chaque teneur en nickel-carbonyle et chaque débit nous avons pris sur les mêmes films les clichés suivants :

Cliché n° 1 spectre du fer (cliché de référence).

Cliché n° 2 spectre du charbon seul après 3 minutes de flambage.

Cliché n° 3 spectre du résidu du 1er barboteur.

Cliché n° 4 spectre du résidu du 2e barboteur.

Cliché n° 5 spectre du nickel pur (Contrôlé par spectrographie).

En observant les conditions suivantes, nous ne retrouvons jamais les raies ultimes du nickel (3414,9 et 3101) dans le spectre du 2e barboteur; pour les faibles teneurs de 0 à 0,1 ppm on utilise un débit de 0,5 à 1 l/mn et pour les concentrations supérieures à 0,1 ppm un débit de 0,1 à 0,5 l/mn.

e) Etude du composé formé

D'après les données classiques de la littérature (P. Pascal [**45**]) nous devions obtenir un sulfure de nickel bivalent.

Nous avons préparé une certaine quantité de ce composé en faisant barboter 100 litres d'une atmosphère contenant 1 000 ppm environ de vapeur de nickel-carbonyle dans 50 ml de notre réactif.

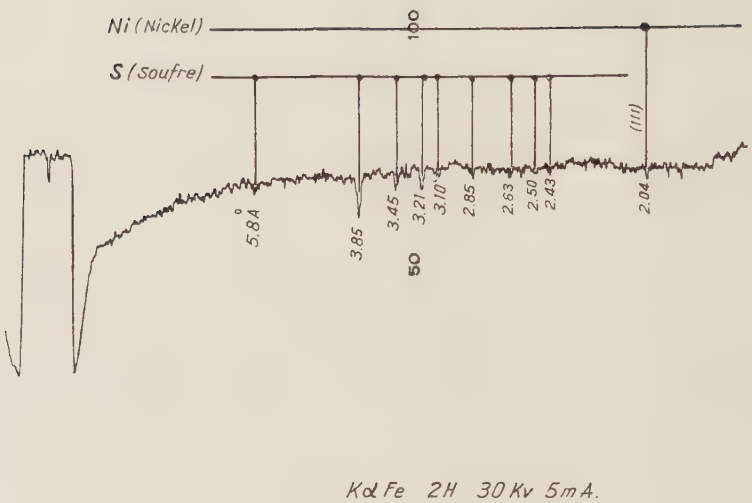
Après cette opération le réactif tenait en suspension un nuage de particules noirâtres.

Nous avons laissé déposer ce précipité et avons décanté le liquide clair surnageant; puis pratiqué 4 à 5 lavages du dépôt au moyen de trichloréthylène pour éliminer tout le soufre du réactif.

Le dépôt est desséché sous vide à la température du laboratoire. Le résidu noirâtre examiné à la loupe, présentait une infinité de grains très fins tapissant les parois de la capsule et quelques cristaux de soufre résiduel.

L'action de l'acide chlorhydrique n'a provoqué aucun dégagement d'hydrogène sulfuré, ce qui montre que le composé formé n'est ni un sulfure ni un polysulfure.

Le spectre de diffraction des rayons X dont le densitogramme des raies est représenté dans le graphique n° 1 ne



Graphique n° 1
Densitogramme du spectre X du résidu du barboteur.

donne que les raies du nickel et du soufre et pas celles des sulfures ni des polysulfures de Ni.

Chaque fois ou nous avons examiné le résidu formé par action des vapeurs de nickel-carbonyle sur notre réactif, nous n'avons trouvé que du nickel très finement divisé; cette extrême finesse expliquerait la grande sensibilité dans l'arc du nickel contenu dans le résidu.

f) Hypothèse sur le mécanisme de captage des vapeurs de nickel-carbonyle.

Nous pensons que le nickel-carbonyle se dissout dans le trichloréthylène et réagit ensuite sur le soufre du réactif. Nous avons essayé de vérifier cette hypothèse par l'expérimentation ci-dessous rapportée.

Nous avons d'abord déterminé le pouvoir de dissolution du trichloréthylène vis-à-vis des vapeurs de nickel-carbonyle. A cet effet, nous avons fait passer une atmosphère polluée par des vapeurs de nickel-carbonyle dans 2 barbo-

teurs placés en série, le premier contenant uniquement le trichloréthylène, le 2e notre réactif servant de garde. Nous avons constaté qu'en opérant avec un faible débit (0,100 l à 0,200 l/mn) et une teneur moyenne en nickel-carbonyle (inférieure à 200 ppm) le barboteur contenant seulement du trichloréthylène retenait la plus grande partie de nickel-carbonyle.

Nous avons même observé, en fin d'opération, un très léger nuage gris dans le solvant. Après filtration ces particules furent caractérisées comme étant du nickel.

Après passage de 50 litres d'une atmosphère contenant 350 à 400 ppm de nickel-carbonyle, le trichloréthylène du premier barboteur fut divisé en trois parties égales.

La 1re partie fut évaporée en bain-marie.

La 2e partie, après addition de 10 ml de réactif et agitation, fut également évaporée au bain-marie.

La 3e partie, après un repos de 14 heures à la température du laboratoire, fut additionnée de 10 ml de réactif puis évaporée au bain-marie.

Nous avons procédé au dosage du nickel contenu dans les résidus d'évaporation.

Dans le 1er échantillon nous avons trouvé 5 mg de nickel.

Dans le 2e échantillon nous avons trouvé 12 mg de nickel.

Dans le 3e échantillon nous avons trouvé 8,5 mg de nickel.

Par contre, dans le contenu du 2e barboteur nous n'avons retrouvé que peu de nickel (3 mg).

Des résultats analytiques obtenus, nous pensons que le solvant dissout bien le nickel-carbonyle et qu'il en dissocie une partie. Les fines particules de nickel présentes après passage de l'air en constituent la preuve. Le taux de nickel décelé après évaporation au bain-marie de la 1re portion du solvant montre que, durant cette opération une partie du nickel-carbonyle dissous est dissociée, l'autre volatilisée. Nous retrouvons à peine la moitié du nickel dissous fixé et dissocié par notre réactif ajouté à la 2e partie.

La 3e partie conservée 14 h avant évaporation laisse déposer plus de nickel que la 1er partie; ce qui laisserait supposer que pendant le repos de 14 h une quantité supplémentaire de nickel-carbonyle s'est décomposée.

Le rôle du soufre dissous dans notre réactif semblerait être seulement celui d'un catalyseur de destruction du nickel-carbonyle dissous.

§ 2. — DOSAGE SPECTROGRAPHIQUE DU NICKEL RECUEILLI.

A) Matériel utilisé

Dans ce paragraphe nous décrirons le spectrographe, la source, les électrodes, les émulsions et les mesures de noircissement.

Spectrographe

Nous avons utilisé le grand spectrographe de Hilger type 742 307/57 avec prisme de verre et de quartz interchangeables.

Un diaphragme en croissant permet le réglage en hauteur de la fente d'entrée; son ouverture est réglable et est commandée par un tambour.

Nous cherchions surtout à avoir des raies suffisamment larges dont le profil présente une partie à densité constante de manière à obtenir de bonnes mesures densitométriques.

Après plusieurs essais, au cours desquels nous avons utilisé des ouvertures différentes, notre choix s'est porté sur une largeur de la fente de 0,015 millimètres.

Le montage optique est celui de Littrow.

Des soins particuliers ont été apportés par Hilger pour éviter la diffusion de la lumière, susceptible de voiler les émulsions (inconvénient fréquent du montage de Littrow).

Une barrette est prévue devant la lentille du spectrographe pour réduire le fond continu quand on opère par projection de l'arc sur la fente.

Le prisme de quartz permet d'étaler sur 67 cm le spectre de 1910 à 8000 U.A. donnant une excellente dispersion; ainsi cet appareil sépare très bien la raie 3414,9 du nickel des raies voisines 3413,14 et 3415,54 du fer et la raie 3382,89 de l'argent de la raie 3382,41 du fer.

Dans la zone qui nous intéresse les valeurs approximatives de la dispersion avec le prisme de quartz exprimées en U.A. par mm, sont de :

5,7 Ů.A. entre 3000 et 3400
et 8 U.A. entre 3400 et 3800.

Acessoires du spectrographe

En analyse quantitative par densitométrage des raies spectrales ces dernières doivent avoir une densité uniforme sur toute leur longueur ce qui implique une fente uniformément éclairée. Le but est très souvent atteint en projetant l'image de la source sur le prisme au moyen d'une lentille placée contre la fente d'entrée et prenant le rayonnement global de l'arc.

Ce procédé a cependant l'inconvénient d'être peu lumineux et donne des clichés où le fond continu est assez intense. Pour pallier ces inconvénients nous projetions sur la fente l'image réelle de l'arc au moyen d'une lentille de quartz jouant le rôle de condenseur.

Les rayons centraux étaient éliminés en plaçant la barrette devant la lentille du spectrographe.

Deux crémaillères permettaient de maintenir de façon permanente les charbons symétriquement disposés par rapport à la fente.

Source

Nous avons utilisé l'arc alternatif basse tension excité par haute fréquence mis au point par Pfeilsticker. Le principe consiste à ioniser l'air entre les 2 électrodes au moyen d'une étincelle haute fréquence (voir fig. 5).

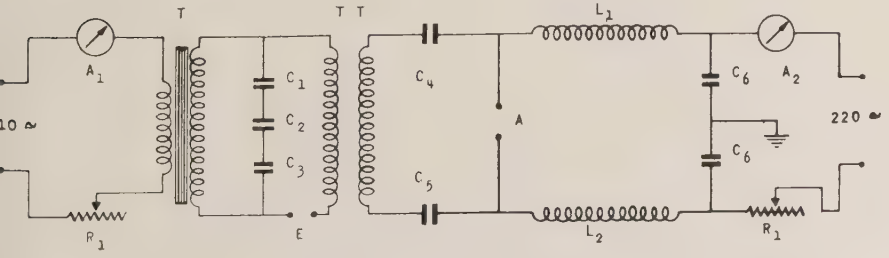


Fig. 5. — Schéma électrique de l'arc alternatif basse tension.

Electrodes

Nous avons employé des électrodes de graphite de 10 mm de diamètre de qualité 207 fournies par la Société « Le Carbone Lorraine ».

De qualité non extra-pure, ces électrodes contiennent des traces de B, Si, Al, Mn, Cu, Fe, V, mais se sont révélées très suffisantes à l'usage.

Nous avons mis les électrodes en forme à l'aide d'un tour. L'électrode supérieure est taillée en cône de 35° environ, angle qui nous a paru améliorer la précision par rapport à celui de 45° habituellement utilisé.

L'électrode inférieure est creusée en cratère de diamètre 8,5 mm sur 2 mm de profondeur.

Il nous a été permis d'observer que les clichés obtenus après flambage étaient plus intenses que ceux pris dans les mêmes conditions avec des électrodes non flambées. La réduction de la profondeur du cratère et la modification de la structure physique du graphite, devenu plus poreux et facilitant l'éjection de la poudre, pourraient fournir l'explication de nos constatations.

Bien que la pureté de la qualité 207 eût été toujours suffisante, il nous est arrivé d'enregistrer des variations d'homogénéité et de dureté de certaines électrodes se traduisant par une différence dans le fond continu des clichés.

Emulsion

Nous avons préféré les films aux plaques car ils offrent une homogénéité de l'émulsion constante sur une dizaine de mètres. Mais il faut reconnaître que l'antihalo subsiste et que le fond continu est plus important que celui des plaques.

La technique spectrographique exige une émulsion de sensibilité optimum et un fond continu de transparence maximum afin d'améliorer le densitométrage. Un facteur de contraste élevé accroît aussi la précision.

Le grain de l'émulsion doit être le plus fin possible, car il constitue un facteur important de la résolution des raies.

Nous avons choisi le film *Agfa Isopan IFF* 13 à grains fins mais relativement lent (16 ASA).

Calibration du film

Pour nous rendre compte de la valeur du facteur de contraste de ces films dans la zone du spectre qui nous intéressait, nous avons procédé à la calibration du film.

La courbe de calibration de l'émulsion se construit en portant les densités optiques de certaines raies du fer (convenablement choisies pour leur stabilité et leur indépendance vis-à-vis des variations de l'excitation) en fonction des intensités relatives de ces raies calculées par une méthode primaire de calibration. Celle-ci est obtenue par un nombre déterminé de poses de petites décharges au mercure à des distances variables de la fente et en appliquant la loi des inverses des carrés.

Nous avons toujours maintenu au cours de nos essais les mêmes conditions de travail : la projection de l'image des électrodes sur la fente — le courant fixé à 6 A — les électrodes étant constituées par 2 baguettes de fer de 5 cm de long écartées de 3 mm. Afin d'obtenir sûrement des clichés sous-exposés, nous avons adjoint un diaphragme réglable à la lentille de projection.

Sur l'émulsion à calibrer nous avons pris 11 spectres dans les conditions décrites dans le tableau n° 2.

TABLEAU N° 2

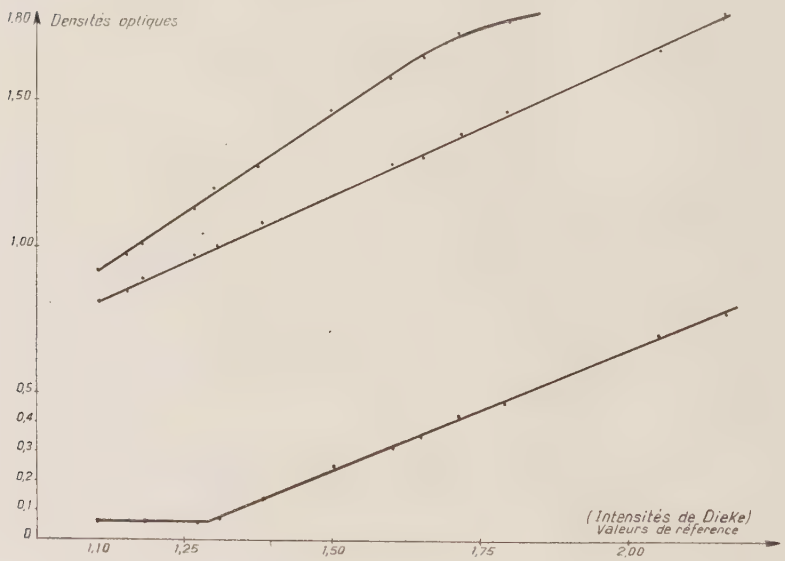
Numéro	Diaphragme	Temps de pose en secondes
1	64	1
2	—	3
3	—	5
4	—	10
5	32	2
6	—	3
7	—	5
8	11	5
9	—	10
10	0	15
11	0	30

Nous avons mesuré au densitomètre quelques spectres qui paraissaient contenir à la fois des raies convenables,

des raies sur-exposées ou sous-exposées dont le fond continu n'était pas trop intense.

Nous avons porté en ordonnée des longueurs proportionnelles aux densités optiques mesurées sur le cliché et, en abcisse des longueurs proportionnelles aux logarithmes des intensités données par DIEKE et GROSSWITTE pour les mêmes raies (tableau n° 2 *bis*).

On obtient une courbe dont la pente est appelée Gamma ou facteur de contraste (graphique n° 2).



Graphique n° 2
Etalonnage de l'isopan Agfa I.F.F. 13.

Développements. Fixage. Séchage.

Nous nous sommes essentiellement attachés à maintenir au cours de ces opérations des conditions standard donnant des résultats parfaitement reproductibles.

La durée du développement est fixée d'après les résultats obtenus au cours de ce travail dans le tableau 2 *ter* établi en fonction de la température du bain. Les durées indiquées ont été déterminées de manière à atteindre le

TABLEAU N° 2 *bis*

Etalonnage du film AGFA IFF 13

Longueur d'onde	Intensités relatives données par DIEKE et GROSSWHITE	*Densités optiques expérimentales*		
		sous-exposition	bonne exposition	sur-exposition
3153,2	1,10	0,05	0,82	0,93
3157,8	1,17	0,05	0,88	1,02
3160,6	1,30	0,08	1	1,20
3161,9	1,15	0,05	0,85	0,98
3175,4	1,38	0,14	1,07	1,28
3178	1,27	0,05	0,96	1,14
3200,4	1,68	0,38	1,34	1,65
3205	1,60	0,32	1,28	1,59
3215,9	1,64	0,45	1,31	1,64
3217,3	1,50	0,25	1,18	1,47
3222	2,05	1,21	1,68	1,88
3225,7	2,16	1,28	1,79	1,89
3239,4	1,78	0,48	1,47	1,77
3244,1	1,72	0,42	1,38	1,72

temps maximum de développement afin d'augmenter le contraste sans toutefois provoquer le voile.

TABLEAU N° 2 *ter*

température	16 °C	18 °C	20 °C	22 °C	
durée de développement	7	6	5	4,30	en minutes

Révélateur.

Solution A

Métol ou Rhodol	3 g
Hydroquinone	9 g
Sulfite cristallisé	100 g
ou sulfite anhydre	50 g
bromure de potassium	3 g
Eau Q.S.P.	1 000 ml

Solution B

Carbonate de sodium cristallisé	100 g
Eau Q.S.P.	1 000 ml

Mélanger ces solutions à parties égales au moment de l'emploi.

Fixateur.

Hyposulfite de sodium	200 g
bisulfite de sodium	50 g
chlorure d'ammonium	50 g
Eau Q.S.P.	1 000 ml

Le film est laissé 10 minutes dans le fixateur, lavé à l'eau courante pendant une demi-heure, rincé à l'eau distillée et séché à l'abri des poussières.

Mesure du noircissement

Nous avons utilisé le densitomètre Vassy. Cet appareil permet la mesure des intensités des raies par comparaison avec un coin photométrique dont la densité présente une variation continue avec la longueur allant de 0 à 2 degrés.

La figure 6 schématise le principe de cet appareil.

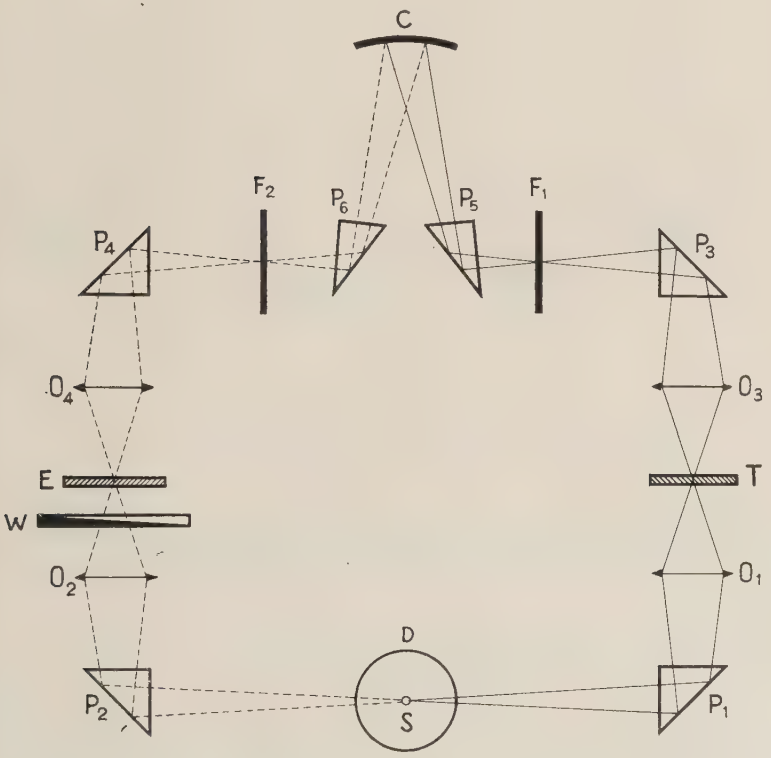
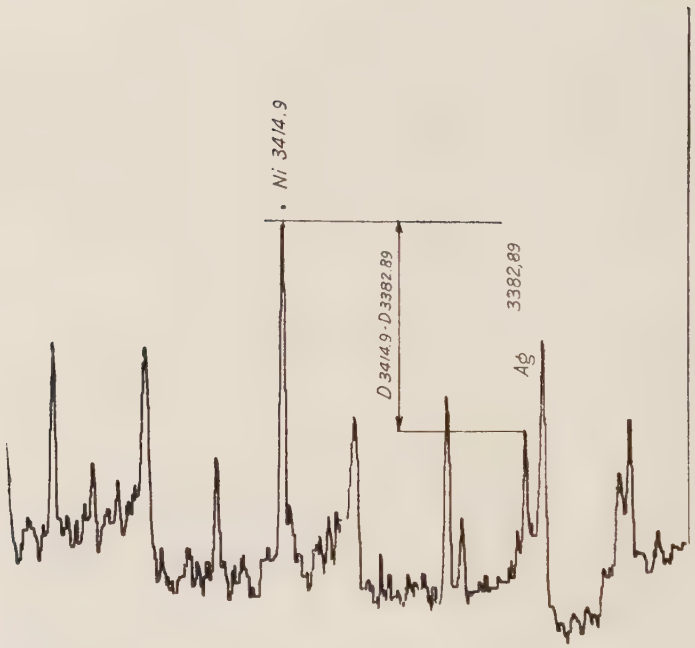


Fig. 6. — Schéma du densitomètre Vassy.

L'élongation correspondant à une raie est proportionnelle à la densité optique de celle-ci.



Graphique n° 3
Densitogramme d'un spectre obtenu avec l'appareil Vassy.

Le graphique n° 3 indique la manière d'effectuer la mesure de la différence de la densité optique de 2 raies.

B) Principes généraux de la technique utilisée.

L'exposé des principes généraux connus et applicables en spectrographie d'émission pourrait paraître superflu. Mais comme certains points de cette technique peuvent varier de façon plus ou moins sensible suivant les cas particuliers, nous avons cru bon de les rappeler.

On pouvait prendre le spectre du résidu d'évaporation du contenu de l'absorbeur mais la mesure de l'intensité

d'une raie n'est pas rigoureusement révélatrice de la concentration, divers facteurs interviennent pour perturber la relation directe entre l'intensité d'une raie et la quantité de l'élément correspondant aussi bien pendant l'émission qu'au cours du développement de l'émulsion.

Pour éliminer ces causes d'erreurs diverses méthodes sont proposées parmi lesquelles celle de l'étalon interne que nous avons utilisée.

Dosage par la méthode de l'étalon interne

On détermine le rapport des intensités transmises de 2 raies l'une appartenant à l'élément à doser, l'autre à l'étalon interne. Ce rapport est considéré comme fonction de la concentration et indépendant des petites variations expérimentales que l'opérateur ne peut éviter (petites variations de longueur des électrodes, faibles modifications dans l'excitation, dans les temps de pose et dans la composition des matrices).

Si les raies sont bien choisies et si I_0, I_1 et I_2 sont les intensités reçues par la cellule du microdensitomètre pour une partie non impressionnée de la pellicule et pour les raies considérées ont peut écrire :

$$\frac{I_2}{I_1} = f\left(\frac{C_1}{C_2}\right) = \frac{K_1 C_1}{K_2 C_2}$$

formule traduisant qu'au cours d'analyses spectrographiques de mélanges contenant les éléments 1 et 2, le rapport $\frac{I_1}{I_2}$ subit des variations proportionnelles à celles du rapport des concentrations correspondantes.

On peut écrire $\log \frac{I_1}{I_2} = \log \left(\frac{K_1 C_1}{K_2 C_2}\right)$

$$\log \frac{C_1}{C_2} = \log \frac{I_1}{I_2} + \log \frac{K_2}{K_1}$$

$$\log \frac{C_1}{C_2} = \log \frac{I_0}{I_2} - \log \frac{I_0}{I_1} + \log \frac{K_2}{K_1}$$

étant donné que l'on ajoute l'élément 2 en quantité constante dans les produits à doser C_2 = Cste

$$\log. C_1 = \log. \frac{I_0}{I_1} - \log. \frac{I_0}{I_1} + K$$

ou $\log. \frac{I_0}{I_1}$ et $\log. \frac{I_0}{I_2}$ représentent les densités optiques des deux raies correspondantes.

On voit que le logarithme de la concentration de l'élément à doser est directement proportionnel à la différence des densités optiques des deux raies choisies se rapportant à l'élément à doser et à l'étalon interne.

b) Choix de l'étalon interne

On prendra de préférence, pour étalon interne, un élément dont les potentiels d'excitation et d'ionisation sont voisins de ceux du nickel. Cet étalon interne devra être introduit dans la matrice sous forme d'un composé ayant une volatilité dans l'arc voisine de celle du composé de nickel.

Nous sommes donc amené au choix d'un élément en considérant les raies, tant au point de vue de leur origine énergétique donnée par les « tables des Astronomes » de Charlotte E. Moore [**42**] qu'en fonction de leur place dans le spectre et leur intensité relatées dans les « WAVELENTH-TABLES » de G. R. Harrisson [**28**].

Pratiquement nous choisissons des raies homologues selon les règles indiquées par Gerlach et Schweitzer [**25**]. Nous comparons des raies de longueur d'onde voisine et d'intensité également voisine, indépendantes des conditions d'excitation.

TABLEAU N° 3

Fer		*Nickel*		*Argent*	
λ	intensité	λ	intensité	λ	intensité
		3101,6	1000 R		
		3271,1			
3280,27	500	3281,9	20	3280,8	2000 R
		3380	600 R		
3382,41	300			*3382,89*	1000 R
3383,70	400				
		3393	600 R		
3413,14	500				
		3414,9	1000 R		
3415,54	400				

Harrisson donne comme raies ultimes pour le nickel les raies 3101,6 et 3414,9 et pour l'argent les raies 3280,8 et 3382,89.

Nous indiquons simultanément dans le tableau n° 3 les longueurs d'onde et l'intensité des raies ultimes du nickel, de l'argent et des raies voisines du fer.

Nous voyons que les raies 3414,9 du nickel et 3382,89 de l'argent sont voisines dans le spectre et leurs intensités comparables. De plus, elles sont suffisamment écartées des raies du fer qui les encadrent.

La table des astronomes nous donne leurs potentiels d'excitation et d'ionisation :

Potentiel

Longueur d'onde	*Excitation* *e. v.*	*Ionisation* *e. v.*
Ni 3414.9	0.03	3,64
Ag 3382,89	0,00	3,69

Ces potentiels sont très voisins. Pour ces raisons nous avons choisi l'argent comme étalon interne et la raie

3382,89 comme raie de comparaison à la raie 3414,9 du nickel.

L'étalon interne est introduit dans le réactif avant évaporation au bain-marie. Cet étalon est une solution éthéro-alcoolique de nitrate d'argent obtenue à partir d'une solution de nitrate d'argent N/100 dans l'eau bidistillée provenant d'un appareil en pyrex afin d'éliminer les traces possibles d'argent provenant de l'alambic à chaudière et serpentin en métal argenté, utilisé pour la première distillation.

A 1 ml de Ag NO_3 N/100 on ajoute 50 ml d'alcool et on complète le volume à 500 ml par de l'éther. La solution ainsi préparée contient $\frac{1.08 \text{ mg}}{500}$ soit 2,16 µg d'argent par ml. Cette liqueur éthéro-alcoolique est bien miscible au trichloréthylène.

c) Poudres étalons

Notre constant souci, tant pour la préparation des poudres étalons que pour celle de l'échantillon fut d'obtenir une parfaite homogénéité.

Nous préparions 3 dilutions successives de nickel-carbonyle au 1/100e dans un mélange contenant 2 parties d'alcool pour 8 d'éther.

	$Ni(CO)_4$ liquide en ml	Mélange éthéro-alcoolique	Concentration du mélange		
			en nickel-carbonyle		en nickel
			en mg/ml	en ml de vapeur par ml	en mg/ml
Solut. 1	1	qsp 100	13,1	1,8	4,4
Solut. 2	0,01	—	0,131	0,018	0,044
Solut. 3	0,0001	—	0,00131	0,00018	0,00044

(1 ml de solution n° 3 contient 1,31 µg de $Ni(CO)_4$ liquide soit 0,448 µg de nickel).

Dans une série de 5 flacons de 350 ml on introduisait 2,5 ml de solution étalon d'argent à 2,16 µg/ml soit (5,4 µg d'Ag) et

dans le	1er	5	ml de la dilution	3	soit	2,2 µg	de Ni
—	2e	10	—	3	—	4,4	—
—	3e	20	—	3	—	8,8	—
—	4e	0,4	—	2	—	17,6	—
—	5e	0,8	—	2	—	35,8	—

puis on complètait à 300 ml par du réactif (solut. 3 g% de S dans le trichloréthylène).

Après agitation, nous obtenions un mélange opalescent que nous mettions à évaporer dans des capsules en porcelaine; le résidu recueilli pesait 1 g environ; 100 mg de ce résidu correspondaient à une prise d'essai de 30 cm^3 de réactif contenant respectivement :

pour le flacon	1	0,22 µg	de Ni	et 0,54 µg	d'Ag
—	2	0,44	—	—	—
—	3	0,88	—	—	—
—	4	1,76	—	—	—
—	5	3,58	—	—	—

d) Détermination des conditions spectrographiques

Le protocole expérimental exigeait de définir l'intensité optimum de l'arc, le nombre de poses et leur durée afin que la totalité du nickel et de l'argent soient éliminés du cratère de l'arc.

Après avoir tiré un certain nombre de films d'essai nous avons constaté que les meilleurs résultats étaient acquis :

1° en réglant l'intensité sur 6 ampères,

2° en répartissant tout le résidu (100 mg environ dans deux remplissages de cratère),

3° en faisant une pose de 1 minute pour le premier remplissage et une de 2 minutes pour le second.

Après ces 2 poses il ne restait plus de nickel ni d'argent dans le cratère de l'arc; un 3e cliché pris avec les mêmes

charbons et une pose de 3 minutes n'a présenté ni la raie 3414,9 du nickel ni la raie 3382,89 de l'argent.

e) Courbe d'étalonnage

En observant les conditions précédemment définies nous prenions sur le même film les clichés suivants :

1° le spectre de l'arc au fer (spectre de référence)

2° le spectre des charbons seuls après 3 mn de flambage

3° le spectre de 100 mg du flacon 1

4° — — — 2

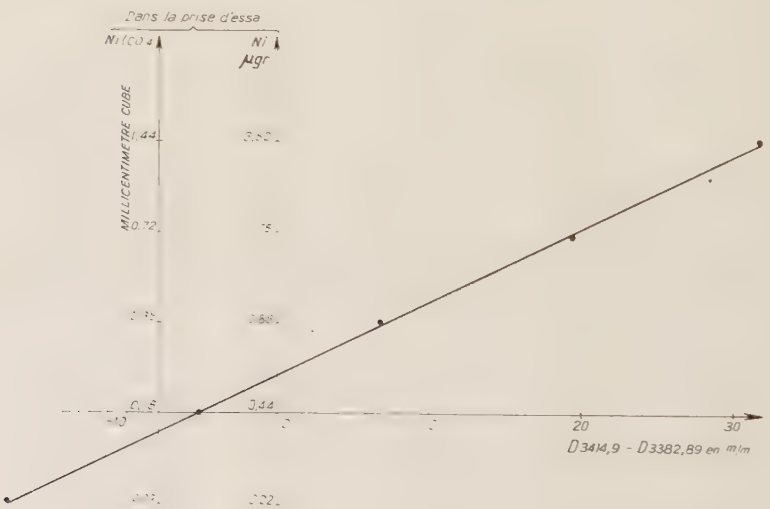
5° — — — 3

6° — — — 4

7° — — — 5

8° spectre des charbons seuls

9° spectre de poudre de nickel pur.



Graphique n° 4
Courbe d'étalonnage du nickel-carbonyle dans l'air.

La courbe d'étalonnage (graphique n° 4) fut obtenue en portant en abcisse la différence des densités optiques exprimée en mm des raies 3414,9 et 3382,89 lues sur les densitogrammes des 5 spectres et en ordonnée le logarithme de la concentration en nickel.

La courbe obtenue s'identifie avec une droite dans la zone d'utilisation courante (0 à 40 µg de nickel dans la prise d'essai).

f) Protocole d'analyse

Le contenu du barboteur après passage de l'air soumis à l'analyse était placé dans une capsule de porcelaine et additionné successivement de 30 ml de trichloréthylène utilisé pour le rinçage du barboteur et de 0,25 ml de solution argentique (étalon interne). Après mélange soigneux au moyen d'un agitateur on évaporait au bain-marie jusqu'à siccité complète.

Le résidu d'évaporation renfermait environ 100 mg de soufre et apparaissait grisâtre dès que la quantité de nickel de la prise d'essai dépassait 10 µg. Le spectre d'émission était réalisé selon le protocole fixé plus haut.

On calcule la quantité de nickel-carbonyle ou de nickel se trouvant dans la prise d'essai par la différence des densités optiques des raies 3414,9 et 3382,89, mesurée sur les densitogrammes et en se reportant à la courbe d'étalonnage. L'expérience nous a montré que l'erreur diminue en prenant simultanément sur le film le spectre de 3 poudres étalons (poudres 1,3 et 5) et en ayant soin de tracer chaque fois la courbe de référence au moyen de ces 3 points.

g) Fond continu

Malgré un fond continu assez important dans la zone intéressante, qui rendait moins facile la lecture au densitomètre, la raie 3414,9 demeurait nettement visible et décelable pour une teneur de 0,1 µg de nickel dans la prise d'essai.

Vraisemblablement ce fond continu provenait dans une certaine mesure des particules incandescentes mais aussi des vapeurs de soufre et des oxydes du soufre formés.

Nous désirions réduire l'intensité du fond continu sans diminuer, pour cela, la sensibilité. A cet effet, nous avons

rabattu les particules et vapeurs gênantes au-dessous de l'axe optique par balayage au moyen d'air pulsé par une soufflerie (fig. 7).

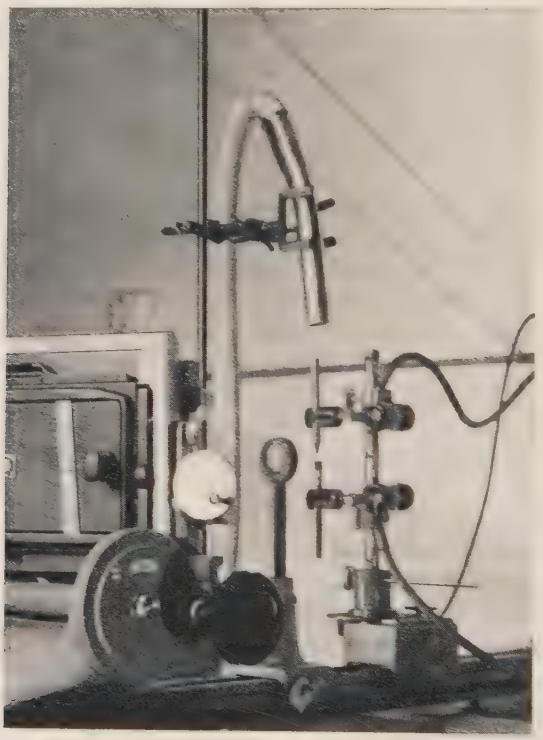


Fig. 7. — Dispositif utilisé pour rabattre les particules incandescentes au-dessous de l'axe optique.

Après de nombreux essais nous avons constaté qu'un balayage pendant les 10 premières secondes de chaque pose était suffisant pour voir la densité optique du fond continu diminuer de 30 % sans diminution sensible des densités optiques des raies 3414,9 et 3382,89.

h) Sensibilité

Dans les meilleures conditions expérimentales il est permis de doser 0,1 ug de nickel dans la prise d'essai. En

fixant à 0,2 µg de nickel la quantité limite décelable, nous voyons que la technique que nous proposons permet de doser des teneurs égales ou supérieures à 2 milliardièmes (0,002 ppm) à la condition de prélever 40 à 50 litres d'air. Ce volume correspond à des durées d'aspiration de :

6 h à 7 heures pour un débit de 0,100 l/mn

2 heures pour un débit de 500 l/mn.

i) Conclusion

On pourra donc surveiller efficacement la pollution d'une atmosphère d'un atelier par le nickel-carbonyle, en procédant à des prélèvements successifs d'une durée de 3 heures avec un débit de 0,250 litre/minute, suivis chacun du dosage spectrographique du nickel retenu.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA DÉCOMPOSITION DE LA VAPEUR DE NICKEL-CARBONYLE DANS L'AIR

§ 1. — Détermination du pourcentage de destruction.

§ 2. — Etude des composés du nickel formés lors de l'auto-destruction des vapeurs de nickel-carbonyle dans l'air.

§ 1er. — DETERMINATION DU POURCENTAGE DE DESTRUCTION

Tous les auteurs depuis Armit ont constaté que les vapeurs de nickel-carbonyle dans l'air se détruisent rapidement. Il nous a paru intéressant d'étudier ce problème dans les conditions habituelles d'une atmosphère d'une usine en tenant compte de l'influence de la température, du brassage de l'air et de l'action de la lumière sur cette destruction.

Cette étude nous a paru intéressante, car elle permet d'apprécier le degré de décontamination spontané d'une atmosphère industrielle polluée par des vapeurs de nickel-carbonyle.

a) Matériel utilisé

1) Une hotte vitrée de 2 m × 1,5 m × 1 m d'une contenance de 3 m^3 environ, volume suffisant pour rendre négligeable les 15 à 25 litres d'air prélevés pour faire 3 à 5 dosages de nickel-carbonyle sur l'atmosphère;

2) Un barboteur;

3) Un compteur;

4) Une pompe;

5) Un ventilateur;

6) Un four électrique tubulaire de diamètre utile de 9 mm.

b) Préparation de l'atmosphère polluée *

A l'intérieur de la hotte on met à évaporer dans une capsule 4,5 ml de nickel-carbonyle liquide, le ventilateur facilitant la volatilisation du liquide et l'homogénéisation de l'atmosphère de la hotte.

TABLEAU N° 4

1° Essais effectués à la température de 20° à 25°

Horaire	A l'abri de la lumière *sans brassage*		A la lumière				% d'augmentation moyen sous l'action	
			sans brassage		avec brassage			
en minutes	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	de la lumière	du brassage
1	2	3	4	5	6	7	(5 à 3)	(7 à 5)
0	150	0	180	0	200	0		
30	110	27	135	27	134	33		
60	72	48	90	50	70	65	4 %	27 %
90	44	71	45	75	10	95		
120	15	91	9	95				

* Toutes les manipulations du nickel-carbonyle ont été faites avec le port d'un masque autonome.

TABLEAU N° 5

2° Essais effectués à la température de —1° à 0° C

Horaire	A l'abri de la lumière *sans brassage*		A la lumière				% d'augmentation moyen sous l'action	
			sans brassage		avec brassage			
en heures	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	taux de $Ni(CO)_4$ en ppm	% perte	de la lumière	du brassage
1	2	3	4	5	6	7	(5 à 3)	(7 à 5)
0	204	0	220	0	200	0		
5	177	13	194	12	174	13		
10	153	25	169	25	150	32		
15	130	36	134	39	104	48		
20	104	49	110	50	80	60	4 %	22 %
40	51	75	37	83	16	92		
45				97	4	98		
50	21	90	6					

Etude de la destruction des vapeurs de nickel-carbonyle dans l'air en fonction du temps

Dans ces conditions et sans destruction du nickel-carbonyle, on aurait une concentration théorique de

$$\frac{4{,}5 \times 180}{3} = 270 \text{ ml de vapeur par } m^3.$$

c) Mode opératoire

Nous avons effectué des prélèvements de 5 litres d'air avec un débit de 0,5 litre/minute (durée de l'opération 10 mn environ).

Ils étaient renouvelés toutes les 1/2 heures lorsque nous opérions à 23° et toutes les 5 heures lorsque nous opérions à 0°.

Pour étudier l'influence des autres facteurs : brassage de l'air et action de la lumière, nous avons effectué 3 séries d'essais aux 2 températures ci-dessus :

1re série à l'abri de la lumière sans brassage de l'atmosphère;

2e série à la lumière sans brassage de l'atmosphère;

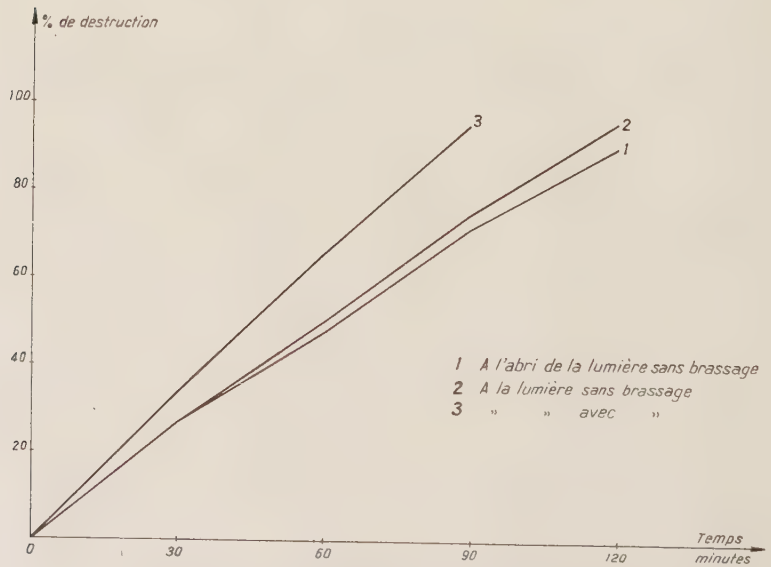
3e série à la lumière avec brassage de l'atmosphère.

La température de destruction instantanée a été déterminée par passage de l'air pollué dans un tube vertical de 9 mm de diamètre hérissé intérieurement de pointes, chauffé par un four électrique de 30 cm de longueur.

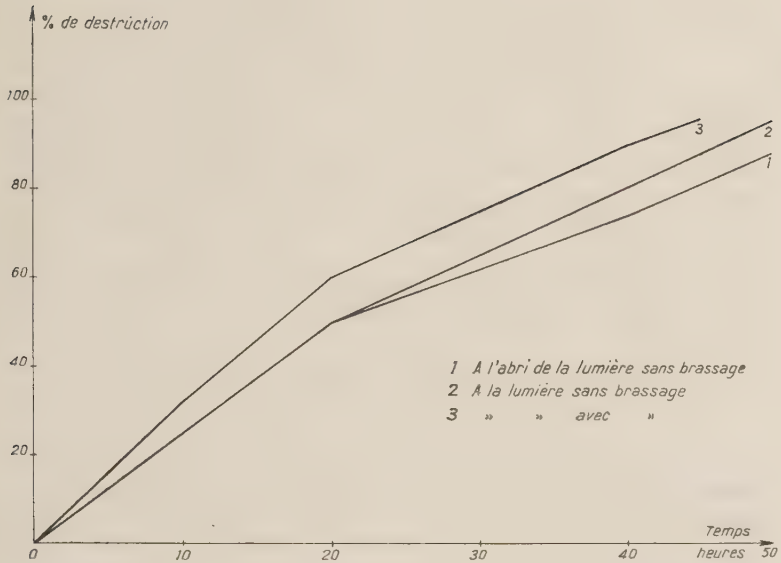
En utilisant un débit de 0,250 litre/minute l'air met 5 secondes pour parcourir le tube, temps suffisant pour que la totalité de l'atmosphère soit en contact durant une seconde au moins avec la paroi chaude. Nos essais ont porté sur une zone de température comprise entre 80 °C et 110 °C, température à partir de laquelle nous n'avons plus retrouvé du nickel-carbonyle à la sortie du tube.

d) Résultats

Les résultats obtenus sont relatés dans les tableaux n° 4 et n° 5 et ont permis l'établissement des graphiques n° 5 et 6.



Graphique n° 5
Pourcentage de destruction en fonction du temps
(à la température de 20-25° C).



Graphique n° 6
Pourcentage de destruction en fonction du temps
(à la température de — 1° à 0° C).

1° Retenons l'influence déterminante de la température : au voisinage de 0° centigrade à l'abri de la lumière et sans brassage les vapeurs de nickel-carbonyle sont détruites lentement. Le coefficient moyen de destruction s'établit à $\frac{0,5}{20 \times 3600} = 0,07.\ 10^{-4}$ par seconde. Il augmente rapidement avec la température et devient alors : $\frac{0,5}{60 \times 60} = 1,4.\ 10^{-4}$ à 23°; coefficient 20 fois supérieur au précédent.

Par contre à 110° les vapeurs sont instantanément détruites.

Toutes les autres variables restant les mêmes, la variation du coefficient moyen de destruction par seconde en fonction de la température peut être représenté par la parabole :

$y = 10^{-4}\,\theta^2 - 19.\,10^{-4}\,\theta + 0{,}0710^{-4}$

soit $y = 10^{-4}\,(\theta^2 - 19\,\theta + 0{,}07)$

θ étant la température centigrade de l'atmosphère.

2° L'influence du brassage de l'air s'avère assez importante.

A 23° nous avons constaté que le brassage augmente le coefficient moyen de destruction par seconde du nickel-carbonyle de 24 % le portant de $1{,}4.\,10^{-4}$ à $1{,}78.\,10^{-4}$.

3° L'action de la lumière aux températures moyennes de l'expérimentation apparaît peu importante.

e) Détermination du temps nécessaire à la décontamination d'un atelier

Lorsqu'une pièce ou une cellule de travail a été contaminée par une fuite de nickel-carbonyle, on peut, des constatations précédentes, déduire le temps nécessaire à sa décontamination.

Elle sera considérée comme satisfaisante si la concentration en toxique est ramenée à 0,001 ppm. Soit V le volume de l'atelier et v le débit volumétrique moyen par seconde de la ventilation et y le coefficient moyen de destruction par seconde à la température considérée :

à l'instant t la concentration sera C_t

à l'instant t + dt la concentration sera devenue $C_t + dt$

Pendant le temps dt, la concentration en toxique a diminué :

1° par autodestruction de $y.\ V.\ C_t\,dt$

2° par ventilation de $V.\ C_t\,dt$

nous pouvons donc écrire :

$$-V\,dc = y.\ V.\ C_t\,dt + V.\ C_t\,dt$$

$$-\frac{dc}{C_t} = \left(y + \frac{v}{V}\right) dt$$

en intégrant nous obtenons

$$-L\,\frac{C_t}{C_i} = \left(y + \frac{v}{V}\right) t$$

C_0 étant la concentration de départ au temps $t = 0$.

La décontamination sera atteinte lorsque $C_t = 0{,}001$ ppm.

$$3 + L\ C_0 = (y + v)\ t$$

$$\overline{V}$$

Le coefficient de destruction y ($1{,}4\ 10^{-4}$ par seconde) à 23° C, apparaît sensiblement le même que le coefficient de décontamination par la ventilation $\frac{v}{V}$ qui est de $2\ 10^{-4}$ pour une cellule de 500 m³ ($10 \times 10 \times 5$) et un débit de ventilation = 1/10 m³/s.

Par conséquent, la décontamination spontanée (à 23 °C) a la même importance que celle due à la ventilation.

Etude des Composés du Nickel formés lors de la destruction des vapeurs de Nickel-carbonyle dans l'air

Chaque fois que nous avons volatilisé du nickel-carbonyle dans une hotte ou sous une cloche, nous avons vu apparaître au bout de quelques heures, sur le plancher de la hotte ou de la cloche un dépôt formé par une poudre blanche d'une grande finesse très légèrement colorée en jaune verdâtre.

Nous avons recueilli à une température de 20° une certaine quantité de cette poudre et nous avons déterminé le nickel qu'elle contenait, la perte en eau après séjour de 48 h. à l'étuve à 110 °C et évalué le taux des carbonates.

La composition centésimale de cette poudre était la suivante :

$CO_3^=$	40 mg
Ni^{++}	39 mg
H_2O	20 mg

Ces proportions correspondaient à celles d'un carbonate de nickel (CO_3Ni) sur lequel une certaine quantité d'eau serait fixée par adsorption.

Nous avons pensé que l'étude du spectre de diffraction des rayons X de cette poudre pourrait renseigner utilement. Au cours de notre travail un écueil est apparu : la finesse de la poudre. Le graphique n° 7 (densitogramme du spectre

Graphique n° 7
Densitogramme du spectre X du dépôt formé sur le plancher de la hotte.

aux rayons X) révèle un comportement analogue à celui d'une matière amorphe. Cette finesse semble confirmer l'hypothèse que nous avons émise quant à la quantité d'eau retrouvée dans ce produit; les poudres adsorbent d'autant mieux que leur degré de finesse est plus grand.

CHAPITRE III

DOSAGE DU NICKEL CONTENU DANS LES LIQUIDES ET TISSUS DE L'ORGANISME

I. — Matériel utilisé pour l'expérimentation animale.

II. — Dosage du nickel dans l'urine.

III. — Dosage du nickel sanguin.

IV. — Dosage du nickel des tissus.

Les techniques utilisées par GHIRINGHELLI et KINCAID, citées dans le chapitre II de la 2e partie nécessitent une minéralisation et une ou deux extractions par des solvants organiques. Ces techniques de dosage sont entachées de plusieurs causes d'erreurs.

Une erreur par excès peut être le fait de traces de nickel contenues dans les réactifs servant à la destruction de la matière organique. Parallèlement on est, donc, amené à effectuer un titrage préalable avec les réactifs seuls.

Une erreur par défaut peut provenir d'extractions incomplètes du nickel contenu dans les échantillons par les solvants organiques.

Dans le but d'éliminer ces 2 causes d'erreurs nous proposons une technique spectrographique de dosage du nickel contenu dans les humeurs et tissus de l'organisme.

1. — MATERIEL UTILISE POUR L'EXPERIMENTATION ANIMALE

a) Pour l'exposition d'un seul animal.

Nous avons utilisé le dispositif authentifié par la figure 8.

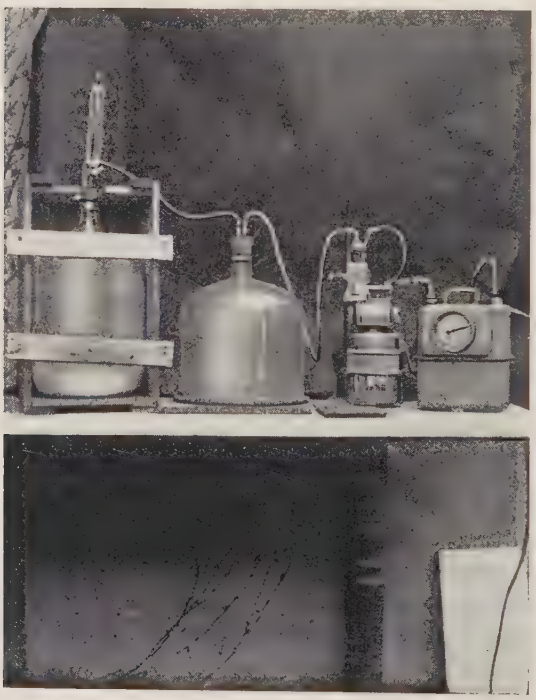


FIG. 8. — Appareillage utilisé pour l'exposition d'un animal à une atmosphère polluée par du nickel-carbonyle.

L'atmosphère toxique est préparée dans un flacon de 20 litres, son bouchon est percé de 3 orifices par lesquels pénètrent :

— une arrivée d'air,

— l'extrémité d'une ampoule à brome de 50 ml,

— un départ vers un circuit comportant une cloche d'exposition, un barboteur, un compteur et une pompe aspirante.

b) Pour l'exposition de plusieurs animaux.

Nous avons utilisé une hotte de 1,50 × 1 × 2 m sur laquelle est relié :

1° un flacon générateur de vapeur de nickel-carbonyle, semblable à celui décrit au paragraphe (a).

2° un circuit comportant un barboteur, un compteur et une pompe aspirante (fig. 9).

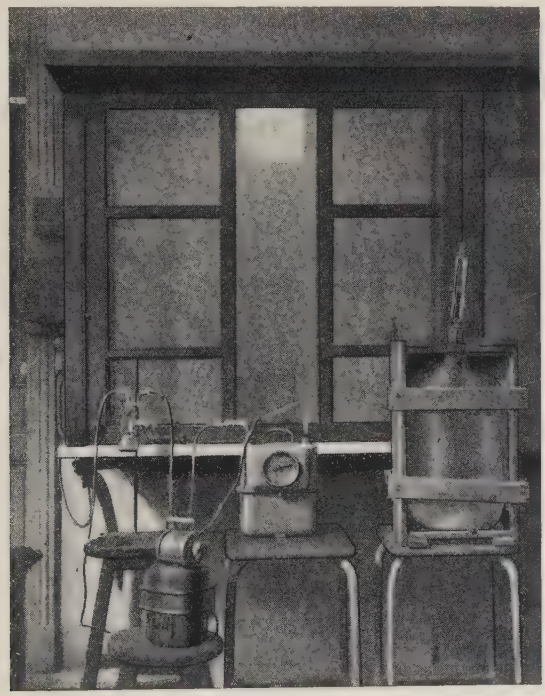


Fig. 9. — Appareillage utilisé pour l'exposition de plusieurs animaux, à la fois, à une atmosphère polluée par du nickel-carbonyle.

Préparation des atmosphères polluées :

a) Pour l'exposition d'un seul animal.

L'ampoule à brome du flacon est remplie de solution au 1/100 dans l'alcool éthylique absolu de nickel-carbonyle liquide. Cette solution contient 13,1 mg de nickel-carbonyle liquide par ml, une goutte contiendra donc $\frac{13,1}{50} = 0,26$ mg de nickel-carbonyle.

On obtiendra une atmosphère contenant par exemple 1,3 mg/litre en laissant couler une goutte toute les 2 secondes (30 gouttes/minute) et en aspirant avec un débit de 6 litres/minute.

b) Pour l'exposition de plusieurs animaux.

L'atmosphère initiale de la hotte est obtenue en y évaporant une certaine quantité de nickel-carbonyle liquide (par exemple 3 ml nous donneront une atmosphère contenant $\frac{3 \times 180}{3} = 180$ ppm, soit $\frac{1310 \times 3}{3000} = 1,3$ mg/litre).

La concentration initiale sera maintenue par aspiration de l'air de la hotte qui est reliée au flacon générateur de vapeur de nickel-carbonyle.

2. — DOSAGE DU NICKEL CONTENU DANS L'URINE

a) Matériel utilisé

Dispositif et technique spectrographique identiques à ceux décrits au chapitre I de la quatrième partie.

b) Réactifs

1) Courant de chlore gareux obtenu par action de Hcl sur NaOCl.

2) Etalon interne — dilution au 1/1000 d'une solution aqueuse $\frac{N}{50}$ de $Ag\,NO_3$, soit 2,16 µg d'argent par ml.

c) Mode opératoire

20 ml d'urine sont traités par un courant de chlore qui détruit une grosse partie de l'urée, élément principal du résidu sec. Cette opération a l'avantage de diminuer le volume du résidu et de le rendre moins hygroscopique; réalisant de ce fait une concentration du nickel.

Après introduction de 0,25 ml d'étalon interne, l'urine est ensuite évaporée à siccité au bain-marie dans une capsule de porcelaine.

L'extrait sec obtenu par calcination ménagée au bain de sable donne un résidu sec que l'on pulvérise au mortier d'agathe.

Cette poudre est examinée au spectrographe.

Nous utilisons la technique décrite au chapitre I avec les mêmes conditions électriques et les mêmes films.

Pour épuiser la totalité du résidu 4 à 5 remplissages de cratère sont nécessaires. Des essais effectués avec des temps de pose différents ont montré qu'une pose de 1 minute pour les premiers remplissages et de 2 minutes pour le dernier étaient nécessaires afin de volatiliser la totalité du nickel et de l'argent.

Contrairement à ce qui s'est produit pour les films tirés pour le dosage du nickel-carbonyle dans les atmosphères, le fond continu dans la région 3300-3450 est assez faible. Il ne nous a pas gêné pour le densitométrage des raies ultimes du nickel et de l'argent.

La différence des densités optiques des raies 3414,9 et 3382,89 mesurée sur les densitogrammes nous permet de déduire le taux de nickel contenu dans la prise d'essai en nous référant à une courbe étalon, établie avec des poudres de références.

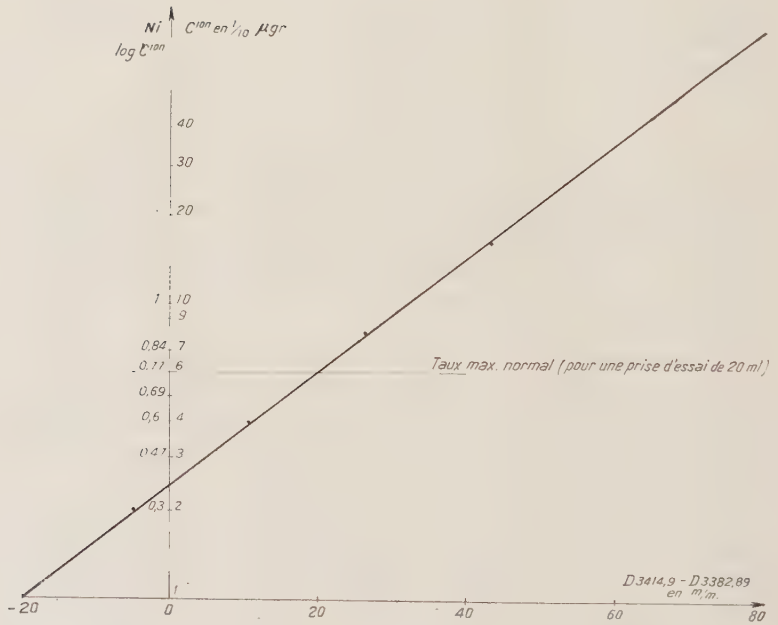
Si l'urine renferme plus de 10 µg de Ni % (soit 2 µg pour la prise d'essai de 20 ml) il faut réduire la prise d'essai pour ramener le taux de nickel à une valeur inférieure en conservant cependant la même quantité d'étalon interne (0,54 µg pour la prise d'essai).

d) Poudres étalons — Courbe d'étalonnage

Ces poudres sont obtenues en évaporant dans une série de capsules 20 ml d'urine (exempte de Ni et contrôlée par

spectrographie) dans lesquelles on introduit 0,54 µg d'argent et une quantité de nickel variable :

0,1 µg	de nickel dans la	1re
0,2	—	2e
0,4	—	3e
0,8	—	4e
1,6	—	5e



Graphique n° 8
Courbe d'étalonnage du nickel dans l'urine.

La courbe d'étalonnage (graphique n° 8) est obtenue en portant en abcisse, la différence des densités optiques des raies 3414,9 du nickel et 3382,89 de l'argent, exprimée en mm et en ordonnée le logarithme de la concentration (exprimée en 1/10 µg).

e) Résultats

Nous avons évalué le taux de nickel urinaire d'ouvriers susceptibles d'avoir été en contact avec des vapeurs de nickel-carbonyle; les résultats sont consignés dans la colonne 2 du tableau n° 6.

Pour contrôler la précision de notre technique nous avons répété un certain nombre de dosages après avoir introduit dans l'urine une quantité connue de nickel, 1 µg pour la prise d'essai (soit 5 µg %). Les résultats de ces dosages sont rapportés dans la colonne 3 du tableau 6.

TABLEAU N° 6

Dosage du nickel dans les urines d'ouvriers ayant pu avoir des contacts avec des vapeurs de nickel-carbonyle

N°	Méthode spectrographique			Erreur absolue µg	Méthode chimique (Kincaid) µg %
	Nickel trouvé µg %	nickel trouvé après addition de 5 µg %	Nickel réel µg %		
1	2	3	4	5	6
1	0	5,1	0,1	— 0,1	0
2	2	6,9	1,9	+ 0,1	1,8
3	1	6	1	0	1
4	1,5	6,6	1,6	— 0,1	1,3
5	1/1,1	6,2/6,2	1,2	— 0,1	1
6	2,5	pas suffisamment d'urine			
7	0	5	0	0	0
8	0	4,9/5	0	0	0
9	1	5,9	0,9	+ 0,1	0,8
10	2/2	6,8/6,7	1,7	+ 0,3	3
11	3,1/3,1	8,3/8,3	3,3	— 0,2	2,9
12	5	10,2	5,2	— 0,2	4,5
13	0	5	0	0	0
14	0/0,2	5,2	0,2	0	0
15	3	8	3	0	2,9
16	5,2	10,1	5,1	+ 0,1	5,4
17	0/0	5,3/5,4	0,4	— 0,4	0
18	0	5	0	0	0
19	3,4/3,3	8,2/8,2	3,2	+ 0,1	3,1
20	7/7,3	12,4/12,5	7,5	— 0,2	6,7

Toutes les fois que la différence entre les valeurs portées

dans les colonnes 2 et 4 était supérieure à 0,1 µg %, nous avons recommencé ces déterminations. Les nouvelles valeurs obtenues ont été consignées dans les colonnes correspondantes en dénominateur.

Les chiffres expérimentaux (colonnes 2 et 4), exprimant la différence entre les 2 déterminations faites directement sur l'urine et après addition de 5 µg %, montrent que l'erreur absolue est inférieure à 0,4 µg %. Le minimum

TABLEAU N° 7

Dosage du nickel dans les urines d'animaux d'expérience

Désignation et poids de l'animal	Dose reçue	Délai séparant la dernière exposition du décès	Quantité d'urine recueillie	Ni µg %
Lapin n° 1	inconnue	mort 24 h après la sortie de la hotte.	0 cm³	—
— n° 2	—	mort après 2 jours de séjour dans la hotte.	9 —	420
— n° 3	—	mort après 4 h de séjour dans la hotte.	15 —	45
— n° 4	200 ppm 3 exposit.	sacrifié aussitôt après la 3e.	12 —	265
— n° 5	1×15 mn 1×30 mn	mort 30 heures après la 3e.	10 —	80
— n° 6	1×45 mn	mort 46 heures après la 3e.	15 —	22
— n° 7	—	sacrifié 96 heures après la 3e.	11 —	4
— n° 8	—	sacrifié 6 jours après la 3e.	10 —	0
Cobaye n° 1	1500 ppm 17 mn	mort au bout de 17 mn d'exposit.	6 —	22
— n° 2	150 ppm 30 mn	sacrifié aussitôt après.	8 —	20
— n° 3	—	— 12 heures —	9 —	50
— n° 4	—	— 24 heures —	8 —	12
— n° 5	—	— 48 heures —	10 —	4
— n° 6	—	— 96 heures —	6 —	0
— n° 7	injection intrapéritonéale de 8 mg de $NiCl^2$	sacrifié 7 heures après l'injection.	10 —	325

décelable par spectrographie étant de 0,5 µg % (0,1 µg dans la prise d'essai) nous pouvons dire que notre précision est satisfaisante, puisque l'erreur absolue est inférieure au minimum décelable.

Nous avons voulu comparer par ailleurs la précision de notre technique à celle de la méthode chimique de KINCAID. Les résultats obtenus sont consignés dans la colonne 6.

A l'exception des valeurs trouvées pour les urines n° 10 et 16, tous les chiffres obtenus par la méthode chimique sont inférieurs à celles obtenues par la technique spectrographique.

Il nous est donc permis de supposer que dans le procédé chimique des pertes en nickel se sont produites au cours de la destruction de la matière organique ou durant les extractions du nickel au moyen de solvants organiques.

Nous avons expérimenté sur l'animal; l'urine étant prélevée *post mortem*, dans la vessie; les résultats figurent sur le tableau 7.

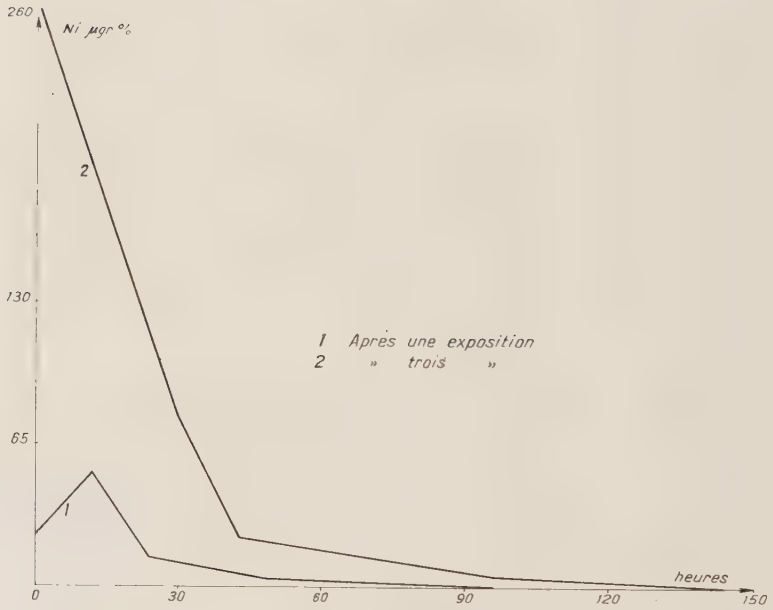
f) INTERPRÉTATION

1° Les taux de nickel que nous avons relevés dans les urines des ouvriers (colonne 4 du tableau 6) examinés sont faibles; seuls ceux des n°s 11, 16, 19 et 20 sont supérieurs au taux-limite proposé par KINCAID (3 µg %); ces 4 valeurs sont l'indice d'un contact léger avec une atmosphère très faiblement toxique. Cliniquement ces 4 sujets n'ont présenté aucun trouble.

2° En ce qui concerne les animaux d'expérience nous trouvons des taux urinaires élevés lorsque l'animal a subi soit une longue exposition (lapin n° 2), soit plusieurs expositions successives (lapin n° 4) aux vapeurs de nickel-carbonyle; dans ce dernier cas l'imprégnation de tout l'organisme a pu se réaliser et le passage du nickel dans l'urine est important. Après une courte exposition le taux de nickel urinaire est peu élevé (cobaye n° 2).

3° Le graphique n° 9 schématise en fonction du temps l'allure de l'élimination du nickel dans l'urine.

Après une exposition unique, la courbe d'élimination passe par maximum atteint au bout de 12 heures, puis



Graphique n° 9

Courbe d'élimination du nickel dans l'urine
après exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle.

décroît très rapidement; la valeur du nickel retrouvé est seulement de 4 µg % après 48 heures et nulle au bout de 96 heures.

Après des expositions successives l'élimination, bien que que rapidement décroissante, persiste plus longtemps et n'est totale qu'au bout de 6 jours.

2. — DOSAGE DU NICKEL SANGUIN

Le dosage du nickel dans le sang permet le dépistage précoce de l'intoxication par le nickel-carbonyle.

Nous avons également utilisé pour cette détermination la technique spectrographique décrite précédemment.

a) Matériel utilisé

Dispositif et technique spectrographique détaillés dans le chapitre I de la quatrième partie.

b) Réactif

1) *Etalon interne*

Initialement nous avions pensé utiliser le fer contenu dans l'hémoglobine comme étalon interne, 1 g de sang contient 52,8 µg de fer, quantité 10 à 100 fois supérieure à celle du nickel susceptible d'être retrouvé dans l'échantillon de sang lors d'une intoxication au nickel-carbonyle. Nous ne pouvions, en conséquence, utiliser une raie de fer d'intensité d'arc et de potentiel d'excitation et d'ionisation voisins de celle de la raie 3414,9 du nickel comme élément de comparaison au sens de « raie homologue » telle que le conçoit Gerlach.

Nous avons donc été amené à conserver l'argent comme étalon interne, et à utiliser la même solution argentique que celle décrite lors de la recherche du nickel urinaire.

2) *Poudres étalon*

Elles ont été préparées à partir de sang de lapin prélevé sur liquoïde par section d'une des carotides avec des ciseaux d'acier; ce mode de prélèvement effectué avec le maximum de précaution évite l'introduction de nickel.

La ponction carotidienne ou cardiaque était à proscrire, les aiguilles et embouts de seringues étant en acier nickelé.

De toute façon l'absence de nickel était contrôlée spectrographiquement.

Notre choix s'est porté sur le liquoïde comme anti-coagulant car il est susceptible d'apporter moins d'impuretés que le fluorure ou l'oxalate de sodium. Ce dernier d'ailleurs est à proscrire dans l'éventualité d'une détermination de l'oxycarbonémie.

On verse dans 5 capsules de porcelaine 1 ml de sang homogénéisé par agitation. Il est évaporé en couche mince dans une capsule de porcelaine au bain d'air puis au bain de sable sans dépasser 150 °C.

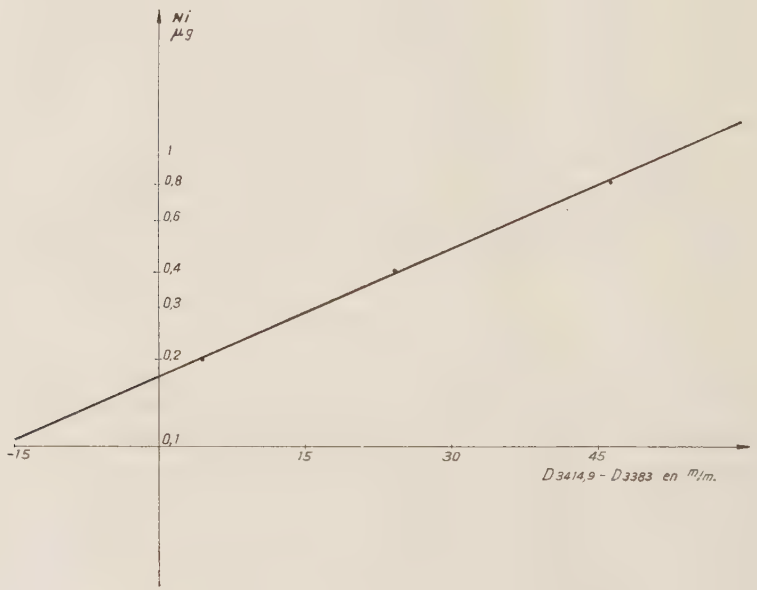
Après pulvérisation, on ajoute dans toutes les capsules 0,15 ml de solution d'argent et des quantités croissantes de nickel :

dans la 1re : 0,1 µg de nickel

— 2e : 0,2 —

— 3e : 0,4 —
— 4e : 0,8 —
— 5e : 1,6 —

on trace la courbe d'étalonnage (graphique n° 10) de la même façon que celle du nickel urinaire.



Graphique n° 10
Courbe d'étalonnage du nickel dans le sang.

c) Mode opératoire

Un millilitre de sang est desséché de la même manière que les sangs étalons.

Il est ensuite pulvérisé dans la capsule et additionné de 0,15 ml d'étalon interne. Le spectre d'émission est pris dans les mêmes conditions que pour l'urine.

Pour volatiliser entièrement la poudre il faut faire 4 à 5 remplissages de cratère. Un certain nombre d'essais nous ont montré que des poses de 1 minute pour les 3 et 4 premiers remplissages et de 2 minutes pour le dernier étaient

TABLEAU N° 8

Dosage du Nickel et de l'oxycarbonémie dans le sang

Désignation	Doses de nickel-carbonyle reçues	Délai séparant la fin de la dernière exposition du décès	Taux du Ni en µg %	Taux de HCO %
1	2	3	4	5
Lapin n° 3	inconnue		60	6 %
— n° 4	200 ppm 1 expos. 15 mn 1 expos. 30 mn 1 expos.	sacrifié aussitôt après la 3e exposition.	220	7
— n° 5	45 mn	mort 30 heures après.	95	non déterminé
— n° 6	—	mort 46 heures après.	26	—
— n° 7	—	sacrifié 96 heures après.	3	0
— n° 8	—	sacrifié 6 jours après.	0	0
Cobaye n° 1	1500 ppm	mort pendant l'exposition au bout de 17 mn.	80	8
— n° 2	150ppm 30 mn	sacrifié 0 h.	55	5
— n° 3	—	sacrifié 12 h.	65	2
— n° 4	—	sacrifié au bout de 24 h.	10	0
— n° 5	—	sacrifié au bout de 48 h.	4	0
— n° 6	—	sacrifié au bout de 96 h.	0	0
— n° 7	injection intrapéritonéale de 8 mg $NiCl^2$	sacrifié 7 h après l'injection.	325	—

nécessaires afin de volatiliser la totalité du nickel et de l'argent.

d) Résultats

Nous avons effectué le dosage du nickel dans le sang d'animaux d'expérience prélevé avec les précautions énoncées lors de la préparation des sangs étalons.

Nos résultats figurent dans le tableau n° 8; toutes les fois où cela fut possible nous avons déterminé le taux de carboxyhémoglobine par examen au spectroscope à

inversion de Hartridge; les résultats ont été consignés dans le même tableau.

e) Interprétation

1° Nous constatons à la suite d'Armit et de Kincaid, que la cause des troubles et des morts provoquées par inhalation de vapeurs de nickel-carbonyle ne peut être le fait de l'oxyde de carbone; les taux les plus élevés 7 % et 8 % dans les sangs du lapin 4 et du cobaye 1 sont trop faibles pour expliquer les manifestations toxiques et surtout la mort du cobaye n° 1.

De plus le taux de carboxyhémoglobine diminue très rapidement si la mort n'intervient pas aussitôt après l'exposition de l'animal aux vapeurs toxiques. Douze heures après le contact avec le nickel-carbonyle, il y a encore 2 % de carboxyhémoglobine (cobaye 3), 24 heures après le taux décelé est nul (cobaye 4).

2° Le taux de nickel le plus élevé enregistré est celui du lapin n° 4, sacrifié aussitôt après la 3e exposition.

3° Après une exposition unique nous constatons que le taux de nickel sanguin croît pendant les premières 12 heures puis décroît rapidement (graphique n° 11, courbe II).

La valeur de ce taux ne sera donc significative que pendant les 12 à 14 heures suivant l'exposition aux vapeurs du toxique.

4° Notons enfin un certain parallélisme entre les taux de nickel urinaire et sanguin (graphique n° 11).

4. — DOSAGE DU NICKEL RETENU PAR LES TISSUS APRES INHALATION DE VAPEURS DE NICKEL-CARBONYLE

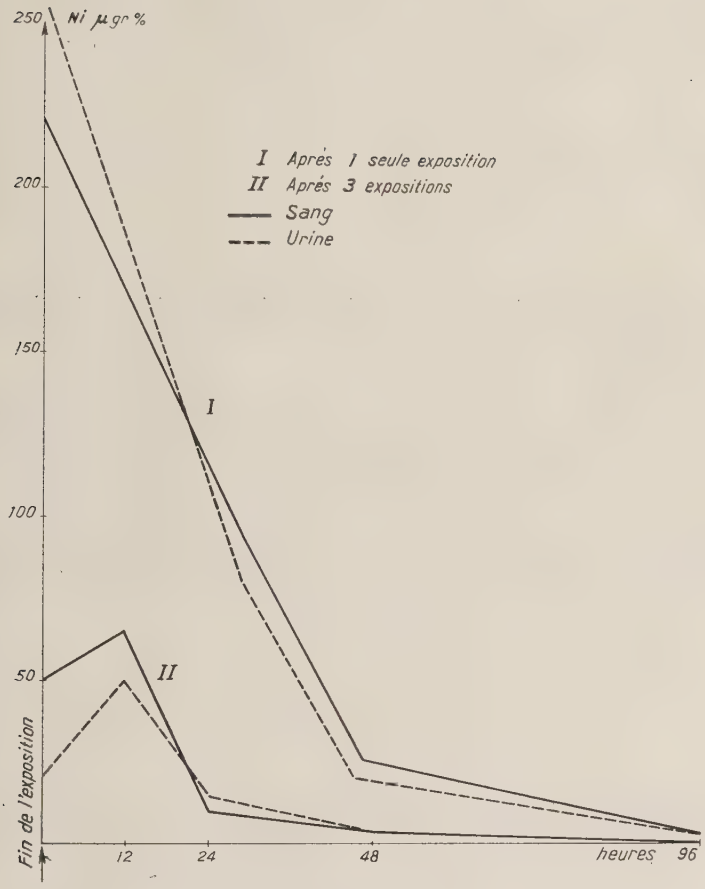
a) Matériel utilisé

Dispositif et technique spectrographique identiques à ceux décrits au chapitre I de la quatrième partie.

b) Réactifs

1° *Etalon interne*

Même solution d'argent que celle employée lors des



Graphique n° 11

Evolution du nickel sanguin
après exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle.

dosages du nickel urinaire et sanguin (1 ml contient 2,16 µg d'argent).

c) Poudres étalons

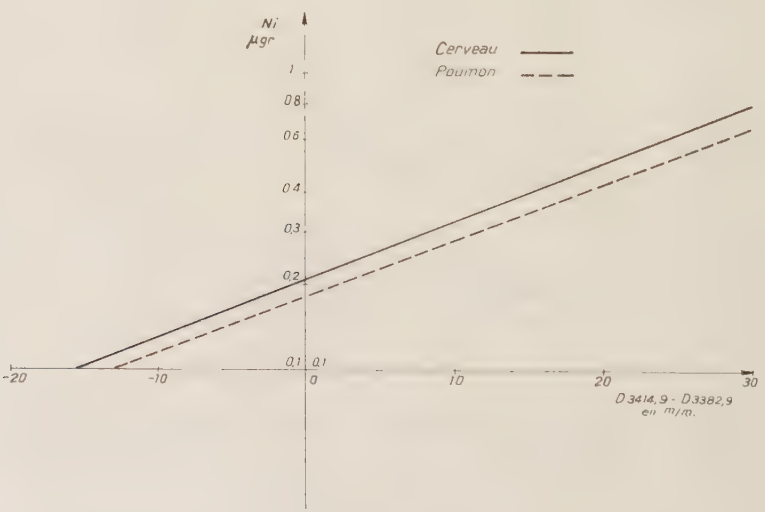
Dessécher et calciner avec précaution dans 4 capsules, 1 gramme de tissu finement haché.

Après pulvérisation du résidu sec ajouter dans toutes les capsules 0,15 ml de solution argentique et des quantités croissantes de nickel :

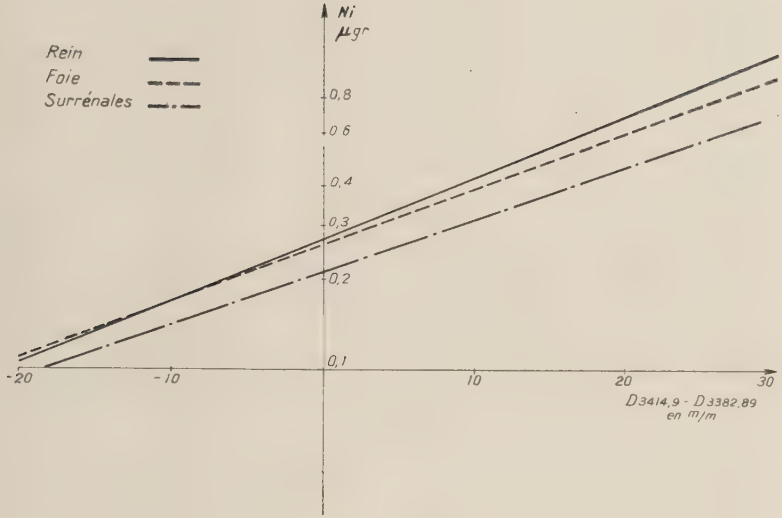
Dans la 1re : 0,1 µg de nickel
— 2e : 0,2 —
— 3e : 0,4 —
— 4e : 0,8 —

Nous avons préparé des poudres étalons à base de tissus cérébral, pulmonaire, rénal, surrénal et hépatique prélevés sur des lapins et des cobayes.

Des dosages spectrographiques, nous déduisons les courbes d'étalonnage; elles s'identifient à des droites pour des valeurs comprises entre 0 et 1 µg par prise d'essai (graphiques n° 12 et n° 13). L'erreur relative, de 5 à 10 %, paraît très acceptable pour un examen biologique. La concentration limite décelable est de 0,1 µg pour la prise d'essai soit 10 µg pour cent grammes de tissu.



Graphique n° 12
Courbes d'étalonnage du nickel dans les tissus.



Graphique n° 13

Courbe d'étalonnage du nickel dans les tissus.

d) Mode opératoire

1 gramme de tissu finement haché est desséché et calciné avec précaution au bain de sable; le résidu est pulvérisé au mortier d'agathe; l'étalon interne est alors introduit par addition de 0,15 ml de solution argentique.

Cinq remplissages de cratère sont nécessaires pour atteindre une sensibilité suffisante.

Les poses doivent avoir une durée minimum de 45 secondes pour les premiers remplissages afin d'assurer une certaine fidélité et 2 minutes pour le dernier remplissage dans le but de volatiliser complètement le nickel et l'argent du cratère.

La détermination du taux de nickel est conduite de manière analogue à celle utilisée pour l'urine et le sang en se référant à la courbe d'étalonnage (graphiques nos 12 et 13) obtenue à partir des poudres étalons.

TABLEAU N° 9

Dosage du nickel des tissus après inhalation de vapeurs de Nickel-carbonyle (µg %)

Désignation	Poids g	Dose reçue	Délai séparant la dernière exposition de la mort	Cerveau	Poumon	Sur-rénale	Foie	Rein	Liquide amnio-tique
Lapin n° 1	2750	inconnue	mort 24 h après la sortie de la hotte.	40	700	—	310	405	
— n° 2	2820	—	mort après 2 jours de séjour dans la hotte.	50	1500	390	500	630	
— n° 3	3210	—	mort après 4 h dans la hotte.	37	1100	120	205	300	
— n° 4	2250	200 ppm 1 exp. 15 mn 1 exp. 30 mn 1 exp. 45 mn	0	60	1000	250	300	600	
— n° 5	2100	—	mort au bout de 30 h.	80	565	310	70	460	
— n° 6	2200	—	mort au bout de 46 h.	53	400	85	30	60	
— n° 7	3050	—	sacrifié au bout de 96 h.	26	150	5	7	6	
— n° 8	2850	—	sacrifié au bout de 6 jours.	8	50	0	0	0	
Cobaye n° 1	395	1500 ppm	mort en 17 mn.	6	2000	20	120	260	
— n° 2	425	150 ppm 30 mn	sacrifié à 0 h.	20	840	20	60	120	
— n° 3	405	—	sacrifié à 12 h.	40	600	50	65	220	
— n° 4	450	—	sacrifié à 24 h.	35	450	45	35	70	
Fœtus du 4					20		10		15
Cobaye n° 5	380	—	sacrifié à 48 h.	20	350	15	12	15	
— n° 6	390	—	sacrifié à 96 h.	6	120	0	0	0	
— n° 7	405	injection de 8 mg Cl_2Ni intrapéritonéale	sacrifié 7 h après l'injection.	49	450	390	270	1250	

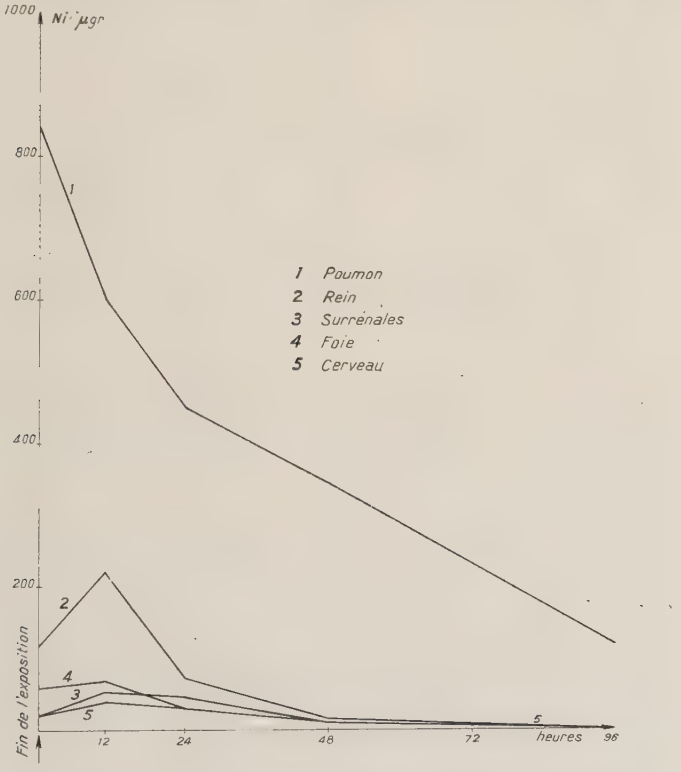
e) Résultats

Nos résultats reportés dans le tableau n° 9 sont schématisés dans les graphiques nos 14 et 15.

f) Interprétation

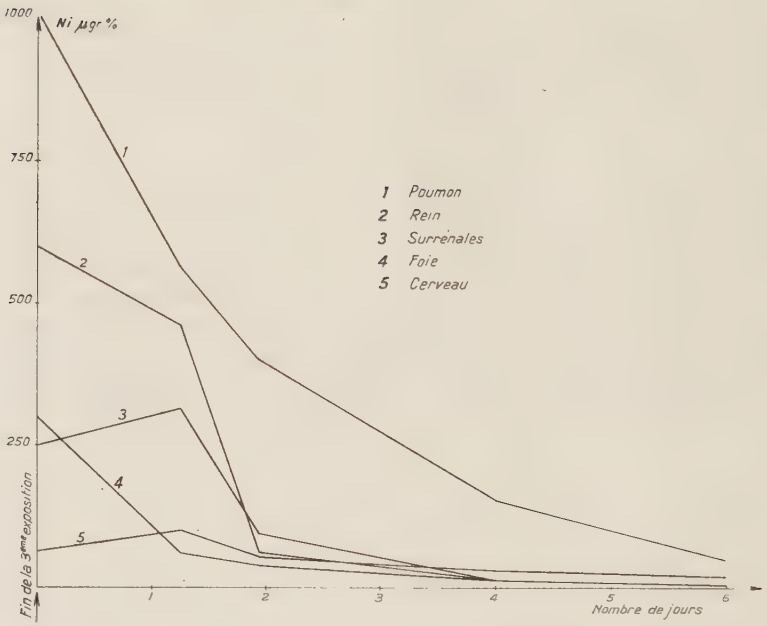
1° L'examen des valeurs des concentrations en nickel au niveau des tissus nous montre une fixation élective dans le poumon.

En effet, à tout moment, le taux de nickel pulmonaire est le plus élevé; cette constatation paraît normale, le poumon étant l'organe récepteur des vapeurs toxiques; toutefois, lorsque le nickel est introduit par voie intrapéritonéale,



Graphique n° 14

Répartition du nickel dans les tissus
après une seule exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle.



Graphique n° 15

Répartition du nickel dans les tissus
après trois expositions aux vapeurs de nickel-carbonyle.

c'est encore au niveau de l'appareil pulmonaire que la concentration est la plus grande (exception faite du rein).

Il semblerait qu'on assiste à une fixation élective du nickel dans le tissu pulmonaire.

2° Les graphiques 14 et 15 schématisent l'évolution du nickel tissulaire après exposition aux vapeurs de nickel-carbonyle; elles nous montrent que l'imprégnation des tissus, à l'exception du poumon, est maximum au bout de 12 heures. Ensuite intervient la phase d'élimination.

Celle-ci n'est totale qu'au bout de 96 heures après une exposition unique; mais elle persiste jusqu'au 6e jour dans le cas de plusieurs expositions aux vapeurs toxiques.

3° Le passage du nickel à travers la barrière placentaire a été constaté pour le cobaye n° 4.

En effet, le nickel a été décelé dans le liquide amniotique, le foie et le poumon du fœtus avec une prédominance de fixation dans le tissu pulmonaire.

Nous remarquons que le taux du nickel contenu dans le liquide amniotique (15 µg %) est plus élevé que celui du sang maternel (10 µg %).

L'imprégnation de l'organisme est maximum au bout de 12 heures, puis est suivie par la phase d'élimination. Le cobaye 4 sacrifié 24 heures après la fin de l'exposition est en pleine période d'élimination; ce qui expliquerait la différence entre les teneurs en nickel du liquide amniotique et du sang maternel véhicule du toxique vers le rein.

CHAPITRE IV

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

Le peu de recherches anatomopathologiques connues (1) concernant l'intoxication aiguë ou subaiguë par le nickel-carbonyle nous a incité à reprendre une telle étude sur certains animaux de laboratoire.

MATERIEL ET TECHNIQUES

Parmi les animaux de laboratoire dont nous disposions (souris, rats, cobayes, lapins, etc.) des essais préliminaires nous ont montré que seul le lapin paraissait le mieux adapté à de telles recherches. Tous nos lapins d'un poids oscillant entre 1,5 kg à 2 kg et provenant d'une même portée paraissaient, au moment même de leur utilisation, indemne de toute affection pulmonaire inflammatoire ou autre. Divisés en deux lots, ils ont été soumis d'une part à l'action brutale presque instantanément mortelle du nickel-carbonyle et d'autre part à une action plus lente de ce toxique, les lapins ainsi traités furent conservés de 8 à 12 jours dans une atmosphère contenant une quantité infime de ce corps mais suffisante en vue d'une intoxication subaiguë (Nous avons donné par ailleurs une description des dispositifs expérimentaux utilisés à ces fins).

Différents organes de ces lapins furent prélevés, en particulier : du poumon, du rein, du tube digestif et de ses glandes annexes, des centres nerveux, des glandes génitales mâles et femelles et des capsules surrénales, afin d'être fixés

(1) Cf. : Chap. 3, § 1er et 2.

dans le formol à 15 % et le liquide de Bouin, en vue de l'obtention de préparations histologiques après inclusion dans la paraffine ou par coupes à la congélation.

Sur coupes minces (4 à 5 μ) de ces organes inclus en paraffine, ont été pratiquées les diverses colorations histologiques habituelles : en particulier la technique de coloration trichromique de Masson, celle à l'hématoxyline éosine-safran et à l'hématéine picro-ponceau.

Enfin sur coupes de poumons frais obtenues par congélation a été pratiqué, sans coloration de fond, un traitement par la diméthylglyoxime, en vue d'essayer de mettre histochimiquement en évidence le nickel dans ses composés salins, la diméthylglyoxime colorant alors ceux-ci en rose-rouge. Nous pensions, avec quelque raison, que l'inhalation de nickel-carbonyle se traduisait au niveau de l'appareil respiratoire (alvéoles pulmonaires), non par une décomposition immédiate de ce corps en CO et en nickel métallique d'aspect finement grenu et de couleur noire, mais passait, à ce niveau, par un stade intermédiaire fugace de transition en un sel instable de nickel plus ou moins pratiquement combiné avec certaines protéines cellulaires et pouvant être alors mis en évidence par cette technique de coloration. Mais la diméthylglyoxime est susceptible de colorer aussi les sels ferreux en rose-rouge; c'est pourquoi, étant donné l'organe étudié, nous avons pratiqué, à titre de comparaison et de contrôle, sur coupes de poumons obtenues par congélation la coloration de ces sels par la technique de Perls.

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES

Nous publierons sous forme d'un mémoire (Broussy G. 1961) [**15**] l'intégralité de nos constatations histopathologiques expérimentales et les intégrerons en les discutant dans le contexte des rares observations déjà parues sur ce sujet, ne réservant pour notre thèse que les résultats vraiment significatifs afin d'éviter à la fois un double emploi et de donner une trop grande importance à ce point particulier de nos recherches générales sur le nickel-carbonyle.

En effet nos recherches, que ce soit au cours d'intoxications aiguës ou subaiguës, nous ont toujours montré que l'action de ce toxique intervenait d'une façon générale sur la presque totalité des organes, mais que des lésions vraiment caractéristiques sinon spécifiques, n'apparaissaient dans leur pleinitude qu'au niveau de l'appareil respiratoire. Les autres tissus ou organes ne présentaient, toutes proportions gardées, que des altérations d'origine toxique, intéressantes, mais mineures comparativement à celles se produisant et évoluant au niveau du poumon.

Ceci dit, nous allons envisager l'étude de ces altérations microscopiques :

1° après une intoxication brutale très rapidement mortelle (aiguë);

2° après une intoxication plus lente, subaiguë.

I. — Après une intoxication aigue.

Les lapins utilisés furent sidérés au bout de quelques minutes de contact dans une atmosphère, de volume réduit, chargée de vapeurs de nickel-carbonyle. Toutes précautions étant prises par ailleurs en vue d'éviter d'intoxiquer les expérimentateurs.

Les lapins ainsi traités présentèrent tous les signes cliniques bien décrits d'une intoxication expérimentale rapidement mortelle.

L'examen histopathologique a porté sur :

1° *Les Centres nerveux*

A leur niveau se sont surtout manifestés des signes de congestion se traduisant par la présence de dilatation et d'infarcissement vasculaire avec de petites suffusions hémorragiques (zone olfactive en particulier). L'étude morphologique des neurones ne nous a pas permis de constater de lésions nucléaires ou cytoplasmiques caractéristiques, visibles par nos moyens techniques (corps de Nissl en particulier), seule peut-être, doit être signalée une mobilisation névro-mésoglique périneuronale et périvasculaire sans lésions dégénératives ni images de neuronophagie. A noter cependant un certain élargissement des espaces lymphatiques périvasculaires, gaines de Virchow-Robin, (fig. 23), conséquence possible des phénomènes congestifs.

2° *Le Tube digestif et les glandes annexes*

Aucune lésion des muqueuses digestives (estomac, intestin) n'a pu être décelée morphologiquement, sinon des phénomènes locaux d'hyperhémie plus ou moins marquée des capillaires, des vaisseaux sous-muqueux et des villosités intestinales.

Le foie dans ses lobules, le pancréas dans sa partie exocrine acineuse, comme au niveau de sa portion insulaire n'ont montré des lésions. Ils ne paraissent nullement atteints dans leur structure habituelle et présenteraient un aspect typiquement normal sauf la présence des signes de congestion vasculaire assez importants en particulier au niveau des lobules hépatiques (zones péri-et centrolobulaires).

3° *Les Reins*

L'étude microscopique montre au niveau du cortex rénal (partie secrétrice) des phénomènes de congestion active intéressant plus particulièrement les glomérules de Malpighi dont les floccules vasculaires de Renaut sont infarcis d'hématies (fig. 15). Les séreuses glomérulaires ne semblent pas modifiées dans leur morphologie ainsi que les tubes contournés et les tubes droits. A remarquer un infarcissement des vaisseaux de tous ordres du cortex et de la médullaire par des hématies. Certains même de ces capillaires intertubulaires semblent disséquer les tubes contournés ou droits (fig. 16) qui normalement sont pratiquement jointifs.

De telles images nous permettraient d'envisager avec quelque discrétion, une comparaison avec les tout premiers stades des néphrites glomérulo-vasculaires des anatomo-pathologistes.

4° *Les Capsules surrénales*

L'examen des surrénales nous a permis de constater des modifications morphologiques se localisant principalement au niveau du cortex. Il nous a été impossible, du moins après les techniques de coloration utilisées, de mettre en évidence dans la médullaire de lésions caractéristiques des cellules adrénalinogènes; de même les hémorragies et suffusions sanguines décrites par certains auteurs n'ont pu être constatées, nous avons pu voir, seulement, une congestion importante de la veine centrale et de ses collatérales ascendantes qui vont irriguer le cortex.

A l'encontre de la médullaire, le cortex surrénal a présenté l'aspect morphologique caractéristique et classique d'une réaction à un stress (fig. 18). A la structure habituelle d'un cortex normal avec ses trois zones bien différenciées dont la plus importante, la zone fasciculée est spongiocytaire, se substituent des images nettes de fuite lipidique au niveau des spongiocytes de la fasciculée avec disparition des gouttelettes lipidiques et un assombrissement caractéristique des travées de cette zone (prélipidogénèse). Ces images maintenant bien connues depuis les travaux de Seyle et de ses collaborateurs nous sont le témoignage visible d'un essai

de défense de l'organisme vis-à-vis du processus toxique sidérant.

5° *L'Appareil respiratoire*

L'examen de préparation intéressant le poumon montre très nettement la prédominance de phénomènes du type inflammatoire aigu (densification parenchymateuse [fig. 1] avec congestion intense des capillaires [fig. 3] qui apparaissent comme bourrés d'hématies).

Cette congestion s'accompagne de phénomènes exsudatifs sans apparition de fibrine au niveau des alvéoles (fig. 2) situées dans une zone environnant les terminaisons bronchiques et leurs ramifications (alvéolite œdémateuse simple). L'arbre bronchique est encombré de liquides exsudatifs, de mucosités et de rares cellules desquamées.

De telles manifestations inflammatoires aiguës s'accompagnent au niveau alvéolaire d'une discrète mobilisation des cellules du revêtement (fig. 4) (petites cellules nucléées) avec présence de très rares polynucléaires neutrophiles mais elles ne montrent en aucune façon de modifications dégénératives de la trame élastique propre aux alvéoles.

Nous assistons donc à des phénomènes d'alvéolité exsudative simple qui se différencient autour des voies aérophores. La rapidité du processus léthal est telle que les lésions primitives inflammatoires n'ont pas eu le temps de s'organiser soit en nodules bronchopneumoniques typiques soit en lésions caractéristiques d'un œdème aigu. Notons cependant l'importance, l'étendue et la confluence de ces lésions primitives.

Enfin, la plèvre viscérale fortement congestionnée montre parfois la présence de petites nappes hémorragiques interstitielles.

L'étude histopathologique du poumon nous a permis de constater la présence de formations granuleuses cristallines ou pseudocristallines, polymorphes, de couleur noire, de taille variable, se différenciant nettement des poussières anthracosiques et se localisent d'abord au niveau de certains éléments de la paroi alvéolaire, ou petites cellules nucléées, puis secondairement à l'intérieur des cellules à poussières de Granel.

Ces formations correspondant à du nickel métallique (vérifié après micro-incinération de coupes de poumons

selon la technique de Policard) proviendraient de la décomposition *in situ* de nickel-carbonyle.

Cette décomposition, l'emploi de la diméthylglyoxime (réactif des sels de nickel) sur des préparations de poumon frais coupées après congélation, nous a montré qu'il existait au niveau des cellules alvéolaires fixes comme des cellules à poussières mobiles, un stade fugace intermédiaire dans la décomposition du nickel-carbonyle en ses éléments.

En effet, la diméthylglyoxime permet de colorer histochimiquement en rose-rouge dans le cytoplasme certains de ces éléments de petites enclaves arrondies de taille ténue. Ces enclaves colorées étant le plus souvent à proximité ou en rapport étroit avec des micro-granules noir de nickel métallique (fig. 14). Nous sommes en droit de nous demander si ces enclaves teintées en rose-rouge ne correspondraient pas à un stade intermédiaire fugace dans la décomposition du $Ni(CO)_4$ au niveau des éléments cellulaires du revêtement alvéolaire avec une participation active de ceux-ci à un tel processus phagocytaire.

Il y a lieu de penser en l'absence de tout autre critère, qu'il se formerait au sein des cellules et grâce à leur influence, un composé salin instable de nickel lié aux protéines cytoplasmiques (chondriome), donnant ultérieurement naissance aux grains noirs polymorphes de nickel métallique. Une réaction de Perls pratiquée à titre de contrôle, sur les mêmes coupes par congélation, nous a montré que ces enclaves colorées par la diméthylglyoxime ne correspondaient pas topographiquement aux grains sidérophiles d'origine hémoglobinique. D'où l'intérêt d'une telle constatation morphologique qui vient corroborer dans un cas particulier les propriétés phagocytaires des cellules alvéolaires comme des cellules à poussières déjà mises en évidence et signalées par de nombreux auteurs (Granel, Policard, etc.).

6° *Les Glandes génitales*

L'aspect et la structure propre des glandes génitales mâles ou femelles est identique à celui des animaux sains servant de témoins. L'intoxication aiguë, rapidement mortelle n'atteint en aucune façon la gonade. Les phénomènes

d'accroissement ovulaire et la formation de follicules murs sont inchangés. La glande interstitielle du testicule ne présente aucune variation morphologique visible de caractère pathologique.

II. — Après une intoxication subaigue.

Les lapins en expérience furent placés dans une grande hotte étanche où ils vécurent de 8 à 12 jours, au sein d'une atmosphère contenant des doses minimes de nickel-carbonyle. Ces doses journellement renouvelées demeurèrent compatibles avec une survie de ces animaux, tout en les plaçant dans le cas et les possibilités expérimentales d'une intoxication subaiguë.

L'examen histopathologique a porté sur :

1° *Le Foie*

Présente des lésions discrètes se rapprochant partiellement du type hépatite toxique trophopathique au sens défini par Cazal (1).

La structure lobulaire est toujours conservée, cependant la zone centrolobulaire présente des phénomènes discrets de nécrose alors que la zone moyenne nous montre des altérations cytologiques et nucléaires caractéristiques des travées de Remak (pycnose et hyperchromaticité nucléaires, cytoplasme plus clair, légèrement granuleux à grosses granulations irrégulières périphériques), témoignage d'une atteinte des fonctions métaboliques de ces éléments (fig. 21 et 22). La zone périlobulaire paraît être fonctionnellement peu atteinte, ses éléments ne présentant pas d'altérations morphologiques visibles par les techniques utilisées. De place en place se distinguent des amas lymphoïdes plus ou moins importants situés au niveau des espaces de Kiernan, dont les éléments paraissent s'infiltrer entre les travées glandulaires.

L'étude de la trame grillagée de réticuline du foie ne montre aucune des lésions caractéristiques telles que celles décrites lors d'une intoxication profonde avec nécrose lobulaire (intoxication phosphorée chronique par exemple).

---

(1) P. Cazal. — Histopathologie du foie. *Masson édit.*, Paris, 1955, page 93.

2° *Les Glandes génitales*

Les ovaires paraissent peu touchés, rien dans leur structure ne permet de conclure à une atteinte des éléments nobles de leur cortex (follicules de de Graaf), les phénomènes de maturation ovulaire y sont parfois présents et les corps jaunes progestatifs lorsqu'ils existent, ne paraissent nullement modifiés dans leur structure.

Les tubes séminifères, au contraire, semblent présenter des atteintes lésionnelles plus marquées. Si la glande interstitielle demeure structuralement inchangée, les tubes séminifères eux montrent pour la plupart des images normales d'évolution spermatogénétique de la ligne séminale; cependant un nombre important d'entre eux manifestent des signes dégénératifs marques, d'origine toxique. A leur niveau l'épithélium séminal ne se présente plus que constitué de quelques rares spermatogonies et spermatocytes de premier ordre noyés au sein d'un syncytium sertolien bien conservé. La présence au sein de la cavité des tubes séminifères de quelques éléments de grande taille, multinucléées (fig. 20), semble correspondre à un trouble important de la meïose spermatocytaire, semblable à ceux décrits récemment chez l'homme par Moricard et ses collaborateurs (1) au cours de certaines stérilités d'ordre pathologique.

De tels éléments sont le témoignage d'une altération progressive par toxhémie du fonctionnement des tubes séminifères. Des lésions déjà si rapidement manifestées nous indiquent donc dans le cas d'intoxication subaiguë par le nickel-carbonyle une atteinte importante de la trophicité et de la fonctionalité testiculaire.

3° *Les Centres nerveux*

Si, au niveau de la région olfactive, il ne paraît pas se manifester des modifications structurales autres que celles antérieurement décrites par nous au cours d'une intoxication aiguë, une constatation d'ordre morphologique mérite

(1) R. Moricard, S. Gothie et G. Guillon. — Cytopathologie de la meïose dans les stérilités masculines et recherches sur certaines fonctions spermatiques au moyen des traceurs. — In : *Colloque sur la fonction spermatogénétique du testicule. Masson édit.*, Paris, 1958, p. 228.

néanmoins d'être signalée qui intéresse les cellules d'un ganglion sympathique présurrénal.

Au niveau d'un tel glanglion nous avons pu mettre en évidence des images de lésions neuronales dégénératives caractérisées par une hypo- puis une hyperchromaticité cytoplasmique avec noyaux présentant un état pycnotique visible. Un fait curieux, témoignage de lésions d'ordre irritatif, ici toxhémique, est la présence au niveau de certaines de ces cellules de deux noyaux. Le nombre de ces cellules binucléées étant suffisant pour que leur présence soit nettement constatée même au cours d'un examen au faible grossissement.

4° *Les Surrénales*

L'aspect morphologique des surrénales nous montre surtout au niveau du cortex un retour vers une structure pratiquement normale. A la fuite massive des lipides de la zone fasciculée lors d'une intoxication aiguë, caractérisée par un aspect sombre de cette zone, fait suite un stade intermédiaire tendant vers un retour plus ou moins complet à l'état spongiocytaire normal. Ces constatations viennent corroborer dans ce cas particulier, des résultats antérieurs, classiques, obtenus par différents auteurs au cours de divers cas d'intoxications, d'inflammations ou d'affections chroniques (par toxiques, brûlures ou cancers).

5° *Le Pancréas*

Les préparations de pancréas présentent, après traitement par les techniques histologiques courantes, le même aspect morphologiques que dans le cas des intoxications aiguës et subaiguës. Si la structure des acini exocrines ne paraît en aucun cas nullement modifiée, l'étude cytologique des îlots endocrines de Langherans nous a montré grâce à l'emploi de la technique d'Isaac-Aron (coloration de Mallory modifiée avec oxydation des coupes dans une solution de permanganate de potasse et d'acide sulfurique) une diminution marquée des cellules insulaires A. Ce fait serait à rapprocher des constatations faites par différents auteurs au cours d'intoxications variées [phallinique (Verne 1949), par le chlorure de cobalt chez le Cobaye (Van Campenhout et Cornelis 1951) et chez le Lapin (Volk, Lazarus et

Goldner 1953) ainsi que par le nickel (Morelle et Van Campenhout 1953)] (2).

De telles altérations morphologiques sont en rapport, si l'on s'en réfère à de Duve et Vuylsteke (1952), avec une diminution marquée du taux du facteur hyperglycémiant au cours de certaines affections, intoxications et autres états pathologiques. Seule une étude des variations du taux de la glycémie sanguine au cours de l'intoxication subaiguë par le nickel-carbonyle pourrait en établir sans conteste la preuve.

6° *Les Poumons*

Si au cours d'une intoxication très rapidement mortelle par le nickel-carbonyle s'instaurent au niveau du parenchyme pulmonaire des lésions inflammatoires aiguës à tendance broncho-pneumonique (bronchio-alvéolite exsudative œdémateuse puis sérofibrineuse s'accompagnant d'une mobilisation encore discrète des cellules du revêtement alvéolaire en cellules à poussières) ; dans le cas d'une intoxication subaiguë s'organisent au niveau des poumons des lésions caractéristiques d'une inflammation chronique intéressant les voies aériennes moyennes et terminales comme les alvéoles.

Les ramifications bronchiques, depuis les bronches extra- et intralobulaires jusqu'aux canaux alvéolaires en passant par les bronchioles, montrent toutes un épithélium de revêtement partiellement ou totalement desquamé au sein d'un magma fibrino-hématique plus ou moins compact et en voie d'organisation (fig. 8). Les techniques de coloration de la fibrine nous ont permis de mettre en évidence un réseau fibrineux polymorphe et dense aux mailles gorgées d'un exsudat séro-hématique contenant une multitude de polynucléaires neutrophiles plus ou moins dégénérés (dégénérescence aseptique) ainsi que la présence d'éléments desquamés parfois difficilement identifiables mais correspondant à des

---

(2) J. Verne. — Histophysiologie du pancréas endocrine des Mammifères, p. 291 (chap. VI). In : *Colloque d'Endocrinologie*, 1957 (Rapports de la IV[e] réunion des Physiologistes de langue française. Paris 27-28-29 juin 1957).

Verne (1949), Van Campenhout et Cornelis (1951), Volk, Lazarus et Goldner (1953), Morelli et Van Campenhout (1953), de Duve et Vuylsteke (1952) sont cités in : M. Chevremont. Cytologie et histologie, Desoer éditeur, Liège, 1955-56, p. 767.

cellules du revêtement broncho-alvéolaire. Le tissu conjonctif propre à ces voies aériennes présente lui aussi des réactions inflammatoires se traduisant par la présence d'éléments conjonctivo-histiocytaires avec inclusions phagocytaires de granulations noires de nickel métallique.

Les alvéoles pulmonaires se disposent en vastes plages péribronchiques, à la périphérie desquelles se distinguent des zones constituées d'alvéoles emphysémateuses (emphysème compensateur).

Les parois alvéolaires témoignent d'une réaction congestive nette, si leur armature élastique est encore bien conservées, leur revêtement cellulaires le plus souvent desquamé présente tous les stades de transformation des cellules alvéolaires en cellules dites à poussières de Granel (fig. 10) mono- ou multinucléées et à corps cytoplasmique plus ou moins dégénéré. Certains de ces éléments montrent inclus dans leur cytoplasme des granulations noires de taille variable (fig. 13) à polymorphisme très marqué, à aspect très souvent asciculaire. Ces inclusions sont constituées par du nickel métallique ainsi que le montrent sur spodogrammes les réactions chimiques caractéristiques de ce métal.

Certaines alvéoles au contraire paraissent littéralement infarcies d'éléments cellulaires plus ou moins jointifs, à noyaux chromatiques, à cytoplasme très légèrement basophile, provenant de la multiplication et de la dissémination par glissement des cellules du revêtement des canaux alvéolaires ou des bronchioles terminales (fig. 12). De tels éléments néoformes peuvent parfois confluer en plasmodes, donnant alors des images qui ressemblent étrangement à celles que l'on a coutume de rencontrer dans certaines formes de cancers pulmonaires d'origine bronchique; à cette différence essentielle importante que ces plasmodes ne présentent jamais d'atypies ou de monstruosités nucléaires caractéristiques des néoplasies. Ce fait joue donc en faveur d'une réaction inflammatoire chronique d'ordre irritatif, à évolution (dans le cas qui nous intéresse) pratiquement aseptique.

CONCLUSIONS

Nos recherches histopathologiques ont envisagé le cas des intoxications aiguës et subaiguës par le nickel-carbonyle.

Après intoxication massive rapidement mortelle, nous avons pu déceler accompagnant des lésions congestives de certains organes (foie, rein, pancréas, centres nerveux, etc.) une importante atteinte pulmonaire à lésions caractéristiques du type inflammatoire aigu avec œdème et exsudation sérofibrineuse broncho-alvéolaire accompagné de mobilisation discrète des petites celules nucléées. Le cortex surrénal présente toujours dans cette phase des aspects morphologiques typiques liés à un stress.

Au niveau des éléments de la paroi alvéolaire, nous avons assisté à la formation intracytoplasmique d'enclaves fugaces non ferrugineuses se colorant électivement par la diméthylglyoxime et constituant un stade intermédiaire possible sinon probable, entre le nickel-carbonyle inhalé et les grains noirs polymorphes de nickel métallique que l'on rencontre alors en quantité notable au niveau de la paroi alvéolaire.

Après une intoxication subaiguë, lente, les lésions primitivement inflammatoires évoluent vers une organisation. Le parenchyme pulmonaire présente de vastes zones péribronchiques d'atélectasie et de prolifération (bronchopneumonie toxhémique aseptique), ainsi que des régions de plus en plus réduites d'emphysème de compensation.

Nous avons vu en outre une active formation de cellules à poussières d'abord à propriétés phagocytaires puis dégénérant avec secondairement une organisation conjonctive histiocytaire des parois alvéolaires mais aussi, et surtout, un infarcissement alvéolaire d'éléments polymorphes ayant pour origine une prolifération de l'épithélium de revêtement des canaux alvéolaires.

Une hépato-néphrite toxique s'instaure et la lignée spermatocytaire nous montre enfin des troubles trophiques quantitatifs et qualitatifs graves intéressant plus particulièrement la meïose.

INTERPRÉTATION DES DOCUMENTS MICROPHOTOGRAPHIQUES

Microphotographies sans retouches de préparations histopathologiques de différents organes de lapins intoxiqués par le nickel-carbonyle. Fixation au formol à 15 % et au liquide de Bouin et inclusion dans la paraffine.

1° *Intoxication aiguë :* Poumons (*fig.* 1 à 7 et 14), Reins (*fig.* 15 et 16), Cortex surrénal (*fig.* 18).

2° *Intoxication subaiguë :* Poumons (*fig.* 8 à 13), Reins (*fig.* 17), Pancréas (*fig.* 19), Testicule (*fig.* 20), *Foie* (*fig.* 21 et 22), Zone olfactive (*fig.* 23), Ganglion sympathique (*fig.* 24).

Explication des figures

1. — Parenchyme pulmonaire densifié montrant des alvéoles à parois épaissies avec alternance de zones d'emphysème et d'atélectasie. Gr. × 60.

2. — Parenchyme pulmonaire avec lésions marquées d'alvéolite œdémateuse exsudative; légère mobilisation des cellules alvéolaires. Une bronchiole présente des lésions de bronchite aiguë. Gr. × 100.

3. — Congestion marquée avec hyperhémie des capillaires des parois alvéolaires. Gr. × 200.

4. — Alvéoles pulmonaires au stade d'alvéolite exsudative avec mobilisation plus marquée des cellules alvéolaires et leur transformation en cellules à poussières. Exsudation séro-fibrineuse intra-alvéolaire. Nodule et infiltrat lymphoïde péribronchique (début de bronchopneumonie). Gr. × 95.

5 et 6. — Alvéoles au stade d'organisation. Présence d'un exsudat séro-fibrineux au sein duquel se mobilisent de nombreuses cellules à poussières contenant des granulations noires de nickel métallique. Légère infiltration des parois alvéolaires. Gr. × 120 et 200.

7. — Bronchiole présentant des lésions typiques de bronchiolite, avec densification marquée de la trame conjonctive péribronchique. Gr. × 350.

8 et 9. — Parenchyme pulmonaire atélectasié. Alvéoles à parois épaisses présentant une réaction conjonctivo-histiocytaire marquée. Bronche de moyen calibre avec sa paroi musculaire lisse, son épithélium de revêtement desquamé au sein d'une cavité infarcie d'une masse sérofibrineuse riche en leucocytes et en cellules desquamées, le tout en voie d'organisation. Gr. × 200 et 350.

10 et 11. — Alvéole pulmonaire montrant les différents stades de la transformation des cellules alvéolaires en cellules à poussières. Gr. × 200 et 350.

12. — Alvéoles à parois épaissies et congestionnées infarcies par la prolifération des cellules épithéliales du revêtement des canaux alvéolaires. Gr. × 350.

13. — Deux alvéoles pulmonaires avec présence d'un abondant dépôt granuleux polymorphe noir de nickel métallique au sein des cellules à poussières et alvéolaires pariétales. Gr. × 300.

14. — Poumon après intoxication aiguë, coupe par congélation non colorée et traitée par la diméthyl-glyoxime pour la mise en évidence histochimique du nickel dans ses combinaisons salines. Présence au sein de cellules alvéolaires et à poussières de quelques granulations noires de nickel métallique en rapport avec des enclaves arrondies colorées en rouge-rose par le réactif. Ces enclaves colorées correspondraient sans aucun doute à une forme chimique de passage entre le nickel-carbonyle gazeux et le nickel métallique noir, forme de passage transitoire en liaison avec les protides cellulaires. Gr. × 230.

15. — Glomérule rénal fortement hyperhémié, les floccules de Renaut sont bourrées d'hématies, la cavité de la séreuse glomérulaire très agrandie paraît normale. Section de quelques tubes contournés de structure normale. Gr. × 350.

16. — Tubes contournés de morphologie normale disséqués et dissociés par des vaisseaux capillaires gorgés d'hématies. Gr. × 350.

17. — Glomérule rénal au stade cicatriciel, témoignage d'une importante atteinte toxhémique. Tubes contournés présentant des lésions dégénératives (glomérulo-néphrite toxique). Gr. × 200.

18. — Cortex surrénal montrant une fuite des lipides de la zone fasciculée témoignage d'un stress. Gr. × 120.

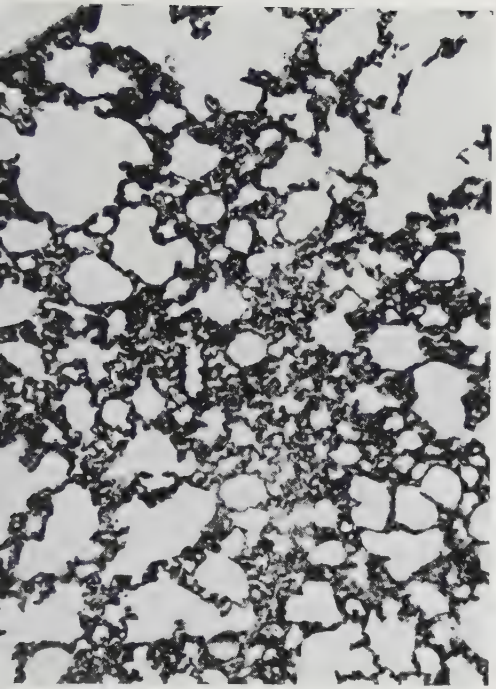
19. — Lobules pancréatiques avec leurs constituants exocrines et endocrines normaux. A signaler une hyperhémie marquée des vaisseaux sanguins lobulaires. Gr. × 70.

20. — Tubes séminifères (sections paramédianes) montrant une atteinte toxique marquée caractérisée par la présence d'éléments sertoliens normaux et la disparition plus ou moins complète de l'épithélium séminal. La présence d'éléments géants multinucléés intratubulaires correspond à un trouble grave de la meïose au niveau des cytes I. Gr. × 150.

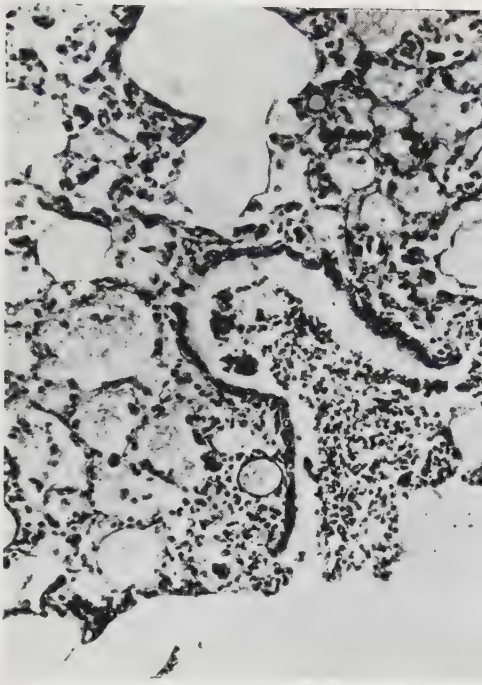
21 et 22. — Travers de Remak dans la zone lobulaire active de Noël avec altérations morphologiques nucléaires et cytoplasmiques caractéristiques d'une hépatite toxique. Gr. × 100 et 450.

23. — Zone olfactive avec début de lésions neuronales dégénératives, mobilisation névromésogliale et béance des espaces lymphatiques de Virchow-Robin. Gr. × 200.

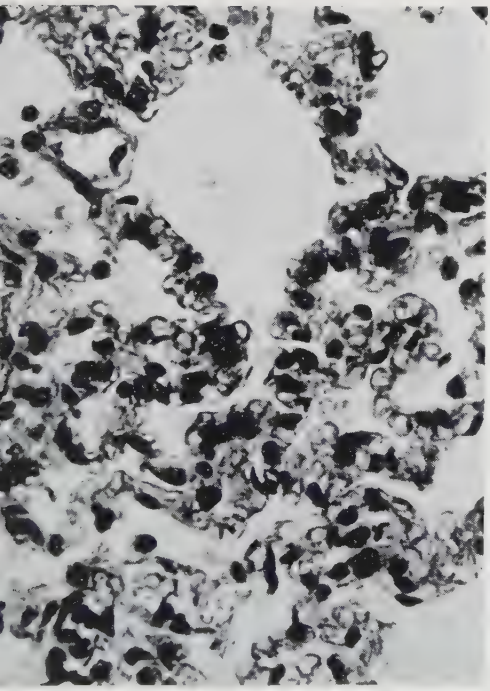
24. — Ganglion sympathique présurrénal avec images initiales de dégénérescence neuronales (hyper- et hypochromaticité). Présence de cellules sympathiques binucléées. Légère congestion capillaire. Gr. × 250.



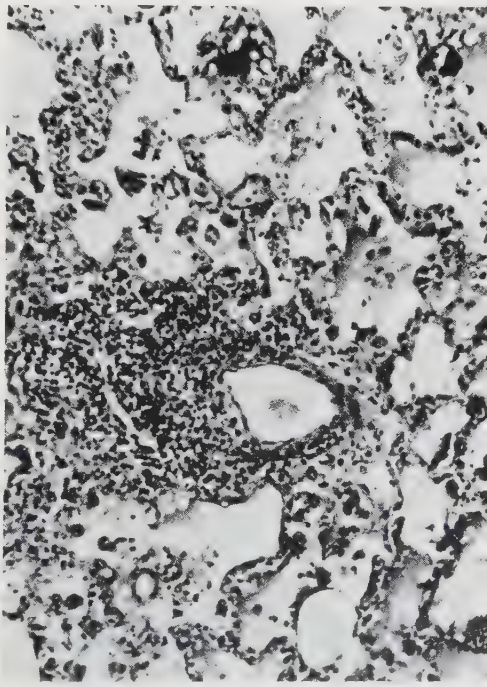
1



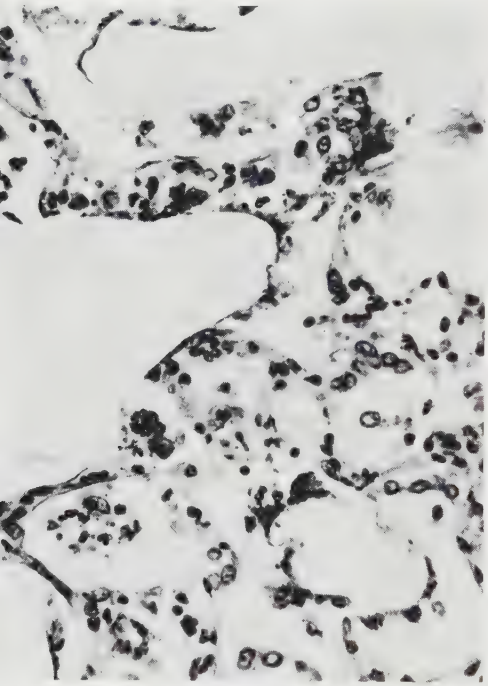
2



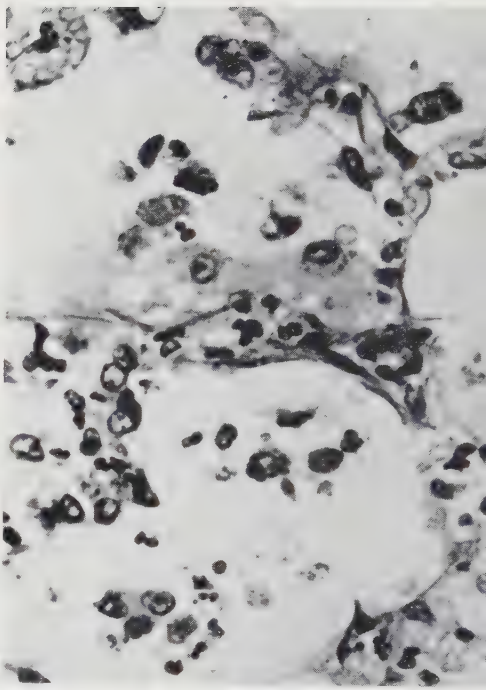
3



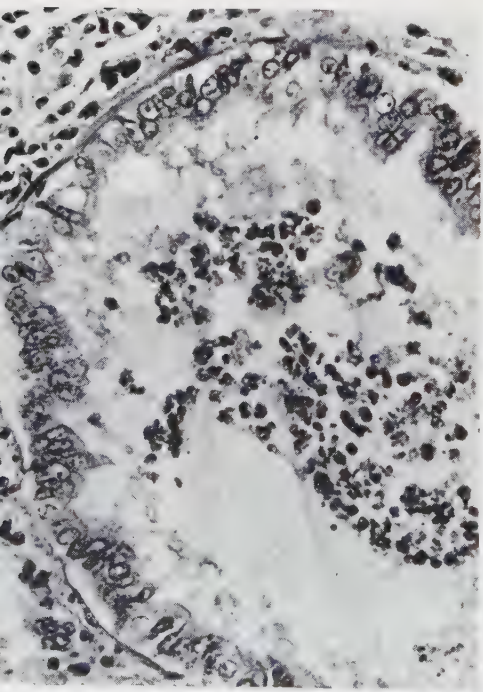
4



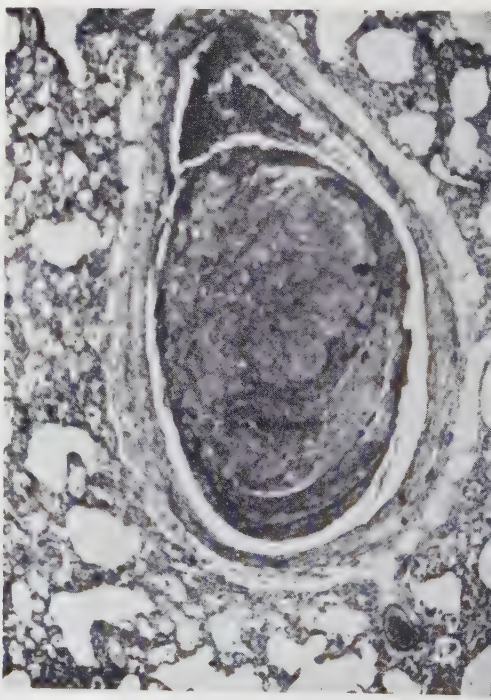
5



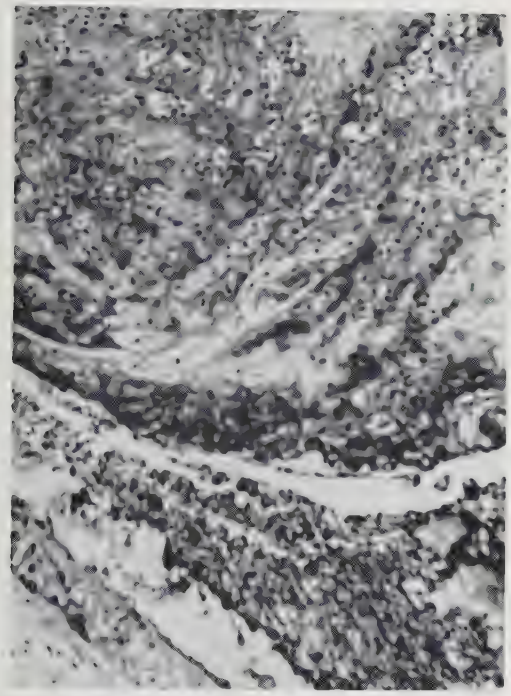
6

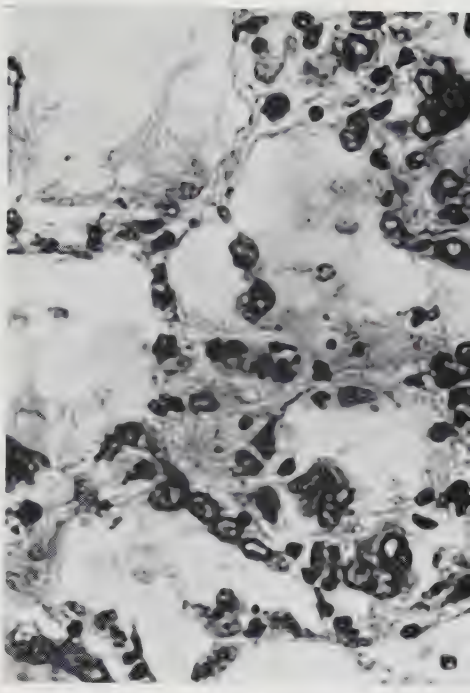


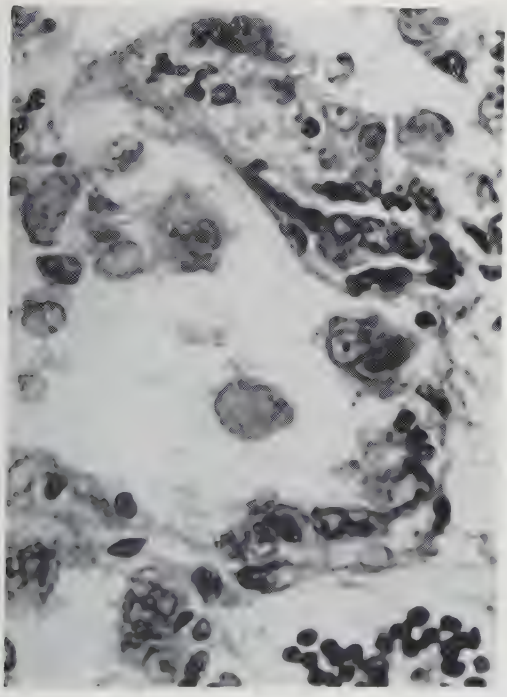
7

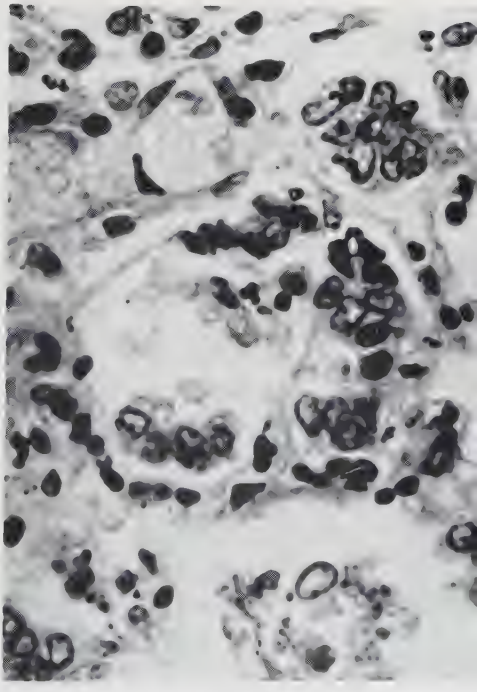


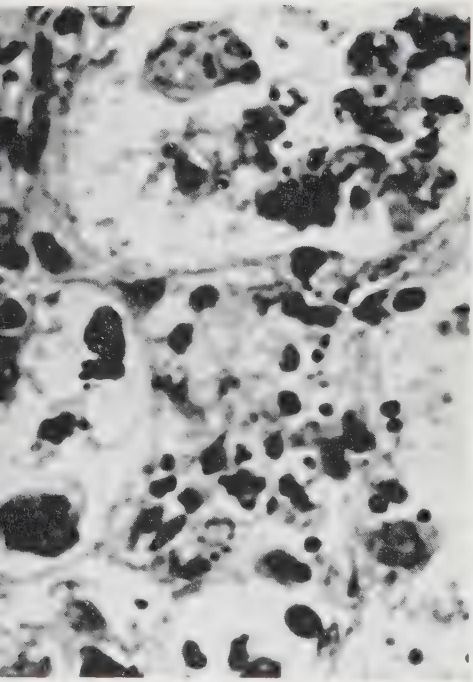
8



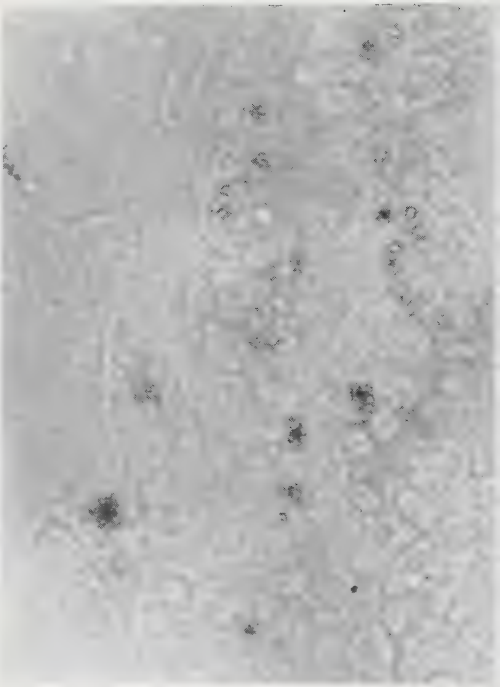




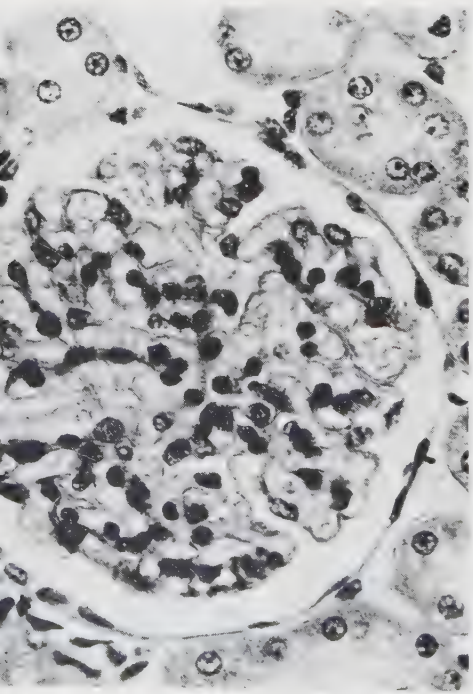




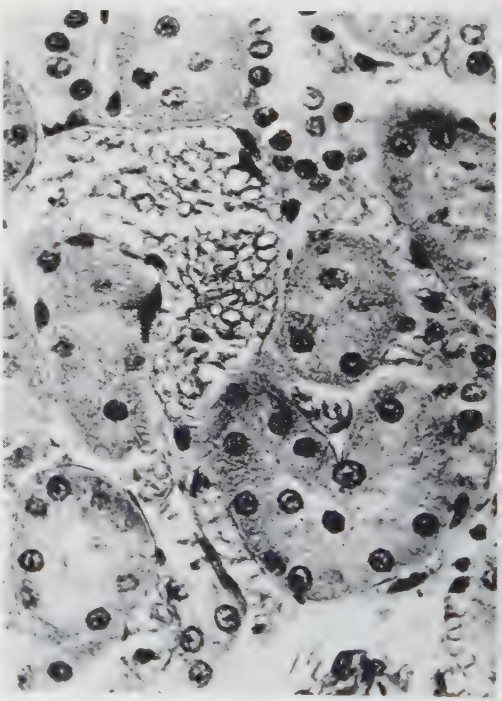
13



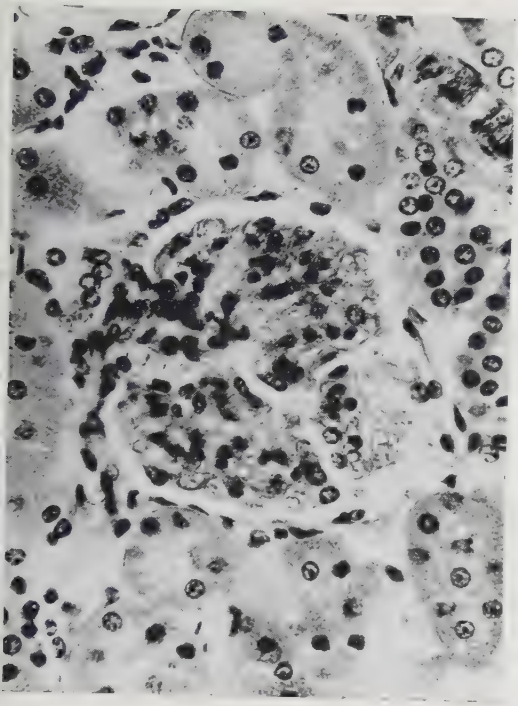
14



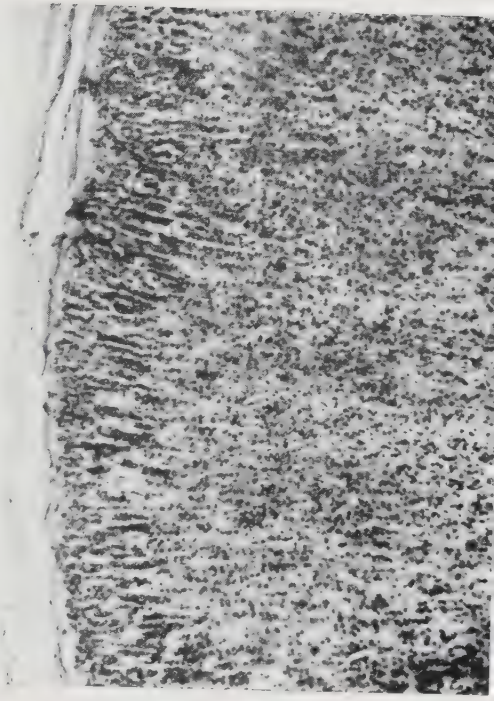
15



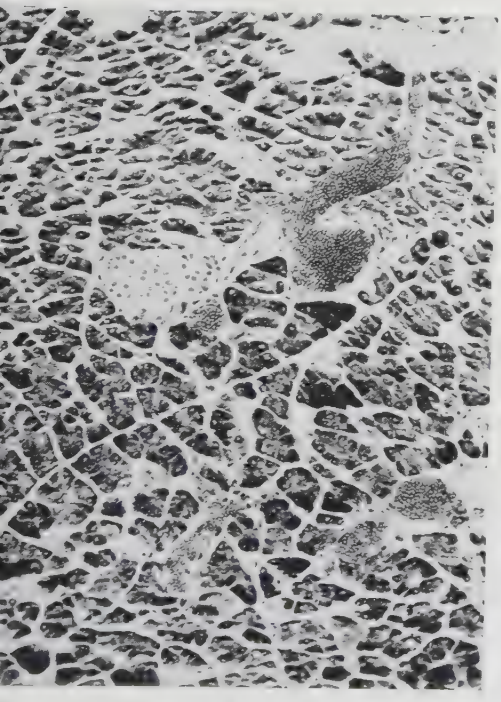
16



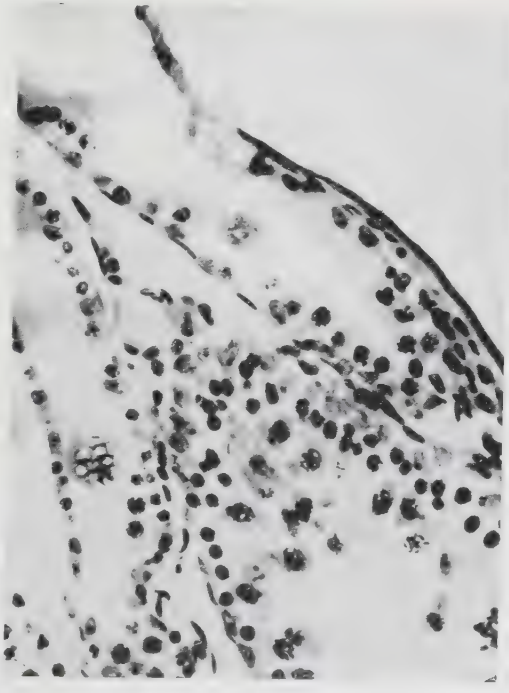
17



18

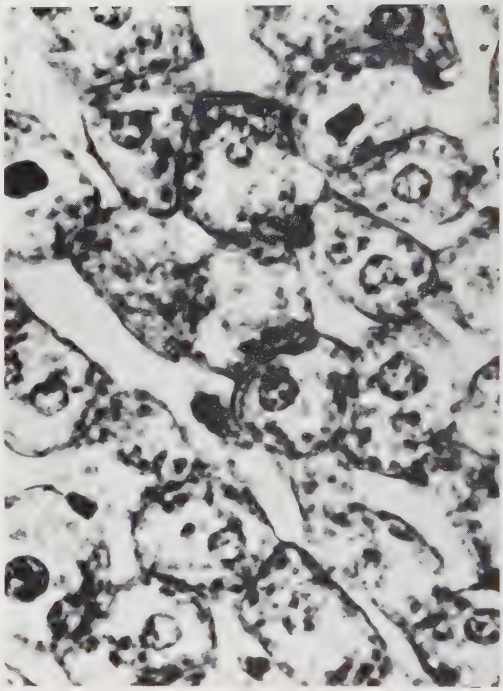


19

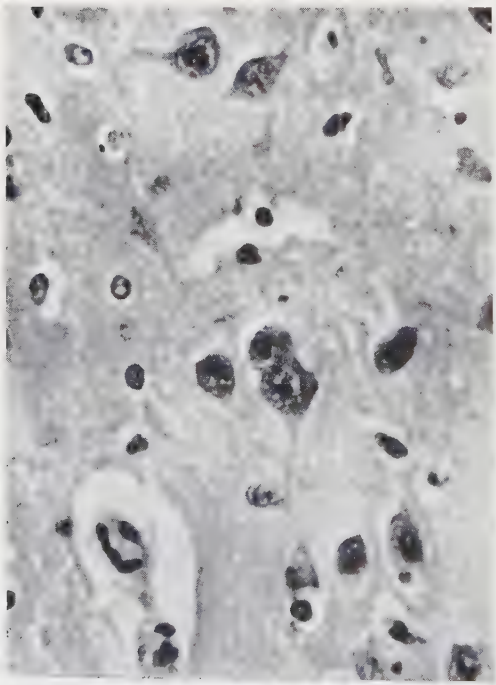


20

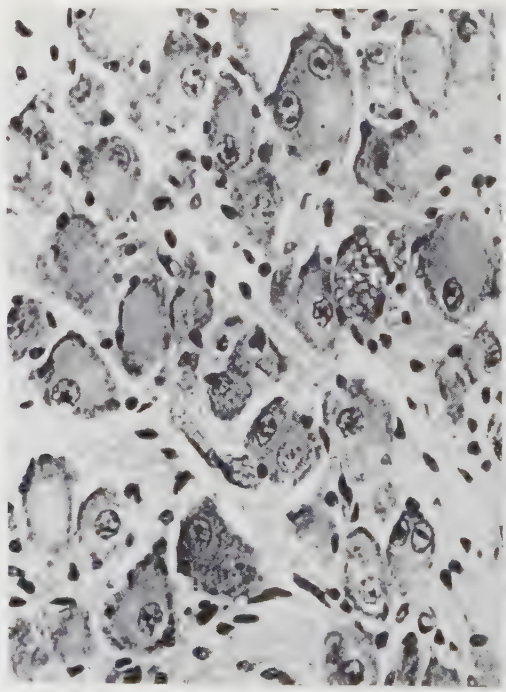
21



22



23



24

CONCLUSIONS

L'aspect des différents points de vue sous lesquels nous avons envisagé notre étude et nos recherches va nous permettre de dégager la modeste contribution que nous avons apportée à la connaissance physico-chimique, toxicologique et biologique du nickel-carbonyle.

La forte labilité du nickel-carbonyle en fait un catalyseur de choix largement utilisé en synthèse organique.

Sa réactivité sur le soufre dissous dans le trichloréthylène, nous a permis de mettre à profit cette propriété pour proposer et étudier un mode nouveau de fixation des vapeurs de nickel-carbonyle contenu dans les atmosphères.

L'étude de la toxicité du nickel-carbonyle, quelle que soit l'espèce animale considérée, fait apparaître qu'il se comporte comme un redoutable poison.

Il devra être recherché de façon toute particulière dans les atmosphères des usines qui l'utilisent, dans le but d'assurer une protection efficace du personnel.

Les techniques de détection et de dosage antérieurement proposées, délicates dans leur utilisation, nécessitent des prélèvements de plusieurs heures, d'où des causes d'erreur possible.

La symptomatologie de l'atteinte par le nickel-carbonyle est assez peu pathognomonique de l'intoxication. Les signes cliniques qui n'apparaissent, le plus souvent que tardivement, n'apportent que rarement la preuve d'une intoxication qui n'en est que plus redoutable.

Provoquant une déficience brutale de l'hématose liée à des zones de pneumorragies, d'atélectasies et de nécroses du parenchyme pulmonaire, le nickel-carbonyle conduit à un engorgement massif des capillaires sanguins et lym-

phatiques, consécutif à des lésions bronchopulmonaires inflammatoires aiguës donc mortelles, mais aussi et plus rarement évoluant vers la chronicité et se traduisant par une sclérose diffuse.

Notre contribution a consisté en une mise au point et à la réalisation de techniques de dosage spectrographique particulièrement maniables du nickel-carbonyle et de ses composés intermédiaires de destruction.

La fixation du nickel-carbonyle dans le réactif que nous proposons : soufre dissous dans le trichloréthylène est totale dans le protocole expérimental défini, ce qui permet un dosage précis dans les atmosphères.

L'adaptation de notre technique de dosage aux dérivés du nickel-carbonyle contenu dans les humeurs, les organes et les tissus de l'économie nous a permis d'atteindre une plus grande sensibilité et une certaine spécificité.

L'absence de minéralisation, la suppression des extractions par des solvants organiques, tout en apportant une simplification aux méthodes connues, éliminent les causes d'erreurs que nous avons mentionnées au cours de notre exposé.

La technique spectrographique a conduit à la caractérisation spécifique de l'élément, matérialisée par la position de ses raies spectrales caractéristiques.

L'intoxication expérimentale par inhalation de vapeurs de nickel-carbonyle nous a permis de mettre en évidence chez le lapin et le cobaye la localisation particulière du nickel au niveau du parenchyme pulmonaire.

Les modalités d'élimination chronologique du nickel dans les humeurs, tissus ou organes de l'économie : urine, sang, poumons, foie, rein, surrénales et cerveau, nous ont permis d'établir la courbe d'élimination pour chacun d'entre eux.

Il apparaît, à la suite de nos recherches, qu'une exposition unique de l'animal aux vapeurs du toxique conduit à une élimination totale du nickel au bout de 96 h, alors que des expositions répétées nous ont montré que la fin de cette élimination n'intervenait qu'au bout de 6 jours.

Le contrôle des teneurs en nickel dans l'urine et le sang permettent indirectement d'authentifier une intoxication et d'en suivre son évolution.

L'étude histopathologique nous a permis d'observer au niveau de certains organes des aspects morphologiques différents selon que l'on envisage une intoxication aiguë, donc très rapidement mortelle ou subaiguë évoluant alors vers la chronicité.

Les organes où se produisent les lésions anatomopathologiques caractéristiques les plus intéressantes sont d'abord l'appareil respiratoire (inflammation du type bronchopneumonique pouvant évoluer vers une réorganisation intéressant le revêtement et la paroi broncho-alvéolaire), viennent ensuite le foie et le rein (phénomènes d'abord congestifs se traduisant ultérieurement par une hépatonéphrite).

D'autres organes enfin sont bien intéressés par l'intoxication mais d'une façon secondaire.

Le toxicologue et l'hygiéniste ne doivent pas méconnaître les effets toxiques du nickel-carbonyle et la fréquence des accidents qu'il est susceptible de provoquer au cours de son utilisation.

Agent de synthèse de première importance, il n'en possède pas moins des effets insidieux éminemment graves qui conduisent à une affection médico-sociale dont le diagnostic et le traitement sollicitent une compétence toute particulière.

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 18 mars 1961

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

Vu . le Président,

P. BOURBON.

Vu : le Doyen,

LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alexander (O. R.), Goddar (C. M.) et Linde. — *Ind. Eng. Chem. Anal., Ed. 18,* 206-208, 1946.

2. Amor (A. J.). — *J. Indust. Hyg., 14,* 216-221, 1932.

3. Anonyme. — *Chem. et Eng., 31,* 3016, 1953.

4. Armit. — The toxicology of Nickel-carbonyl. — *J. of Hyg.,* Vol. VII, 525 à 551, 1907. — *J. of Hyg.,* Vol. VIII, 565 à 600, 1908.

5. Armstrong. — *Chem. News., 67,* 153, 1893.

6. Barnes (J. A.) *and* Denz (F. A.). — *Brit. J. Industr. Med., 8,* 117-126, 1951.

7. Barnett (G. P.). — Annual report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1948. — *London Her Magesty's Stationery office,* 1949.

8. Bayer (O.). — *Arch. f. Gewerbepath u. Gewerbehyg, 9,* 592-605, 1938.

9. Bayley et Gordon. — *J. Chem. Phys. 6,* 225, 1938.

10. Bigorgne. — *C. R. de l'Acad. des Sc. Paris, 246,* 1686, 1958.

11. Bigorgne. — *Bull. Soc. Chim., 11-12,* 1986, 1960.

12. Brandes (W. W.). — *J. Amer. Med. Ass., 102,* 1204-1206, 1934.

13. Bridge. — In : *Saita, Medicina del Lavoro, 36,* 105, 1948.

14. Brockway et Cross. — *J. Chem. Phys., 3,* 828, 1935.

15. Broussy (G.). — Etudes Histopathologiques au cours de l'intoxication par le nickel-carbonyle. — *Bull. Soc. Sc. Nat. de Toulouse* 1961 (en cours de publication).

16. *Congrès Annuel de la Conférence Américaine des Hygiénistes Industriels, Gouvernement de St-Louis,* 20-23 avril 1957.

17. Conlon (D. R.) et Taylor (G. A.). — Communication personnelle non publiée de l'auteur.

18. Crawford et Horwitz. — *J. Chem. Phys., 16,* 147, 1948.

19. Cummings. — Industrial Handling of nickel-carbonyl-Air pollution contrôl association. — *Semi-annual meeting at Houston Texas.* 3 à 5 décembre 1956, p. 102.

20. Dewar. — *D. R. P.,* 1495, *59,* 1903.

21. Drinker (K. R.), Fairhall and Drinker (C. K.). — *J. Indust. Hyg. and toxicol., 6,* 307-356, 1924.

22. Feigl. — Chemistry of specifies selective and sensitive reaction. — *Académic press,* New-York, 1949.

23. Gallais (F.). — Chimie minérale théorique et expérimentale. *Masson, édit.,* Paris, 1950.

24. Garland (G.). — *Thesis University of Maine,* 1933.

25. Gerlach et Sweitzer. — Die chemische spektranalyse. Traduction anglaise par Hilger de la 2e partie, 1934.

26. Ghiringhelli et Dakli. — *Medicina del Lavoro,* Vol. 47, n° 5, 1956.

27. Gladstone. — *Chem.-News., 67,* 94, 1893.

28. Harrisson (G.). — Wawelenght Tables, Wiley and sons New-York, 1952.

29. Henriot et Richet. — *C. R. de Soc. Biol.* Vol. III (série 9), 185, 1891.

30. Hueper. — Occupational tumors and allied diseases, *Springfiel Illinois., Thomas* Editor, 1942, p. 417-8.

31. Job et Reich. — *C. R. de l'Acad. des Sc.,* Paris, *177,* 1439, 1923.

32. Kent (N. L.) et Mc Cance (R. A.). — *Biochem. J., 35,* 877-883, 1941.

33. Kincaid (J. F.), Strong (J. S.) and Sunderman (F. W.). — *Arch. of Ind. Hyg. and Occup. Med., 8,* 48-60, 1953.

34. Kincaid (J. F.), Stanley (E. L.), Beckworth (C. H.) and Sunderman (F. W.). — *Amer. Journal of clinical patho., 26,* 1-6, 107-119, 1956.

35. Kobayashi. - *J. Soc., Org., Sy., Thel, Chem., Jap., 15,* n° 9. 466-71, 1957.

36. Langlois (P.). — *C. R. Soc. Biol.,* Vol. III (série 9), p. 212, 1892.

37. Loken. — *Norske Laegefor., 70,* 376-378, 1950.

38. Mc Carley, Saltzmann and Osborn. — *Ann. Chem., 28,* 880, 1956.

39. Mc Kendrick et Snodgrass. — *Brit. Med. journ.,* Vol. I, 1215, 1891.

40 Mittasch. — *Z. Physik. Chem., 40,* 1, 1902 et *46,* 37, 1904.

41. Mond, Langer et Quincke. — *J. Chem. Soc., 57,* 749, 1890.

42. Moore (Charlotte E.). — Multiplet tables, Published by observatory of Princeton.

43. Nast et Ross. — *Z. Anorg. Chem., 272,* 242, 1953.

44. Oxley. — *Proc. Cambridge Phil. Soc., 16,* 102, 1911.

45. Pascal (P.). — Traité de Chimie Minérale, T. XVIII, *Masson* Editeur, 1959.

46. Pitet. — Contribution au dosage de traces d'éléments minéraux dans les produits biologiques. — *Thèse Doct. ès Sc.,* Toulouse, 1958.

47. Shapiro (M. Y. A.). — *J. Anal. Chim.* (U. R. S. S.), *4, 3,* 383, 1959.

48. Sotosaki. — *J. Chem. Soc. Japan, 72,* 848-850, 1951.

49. Sotosaki et Suginuma. — Cité dans Sotosaki. *J. Chem. Soc. Japan, 72,* 850, 1951.

50. Sunderman (F.) et Kincaid (J. F.). — *J. Ann. Med. Ass., 155,* 889-894, 1954.

51. Sunderman (F. W.), Kincaid (J. F.), Donnelly (A. J.) et West (B.). *Arch. of Ind. Health* (U. S. A.), *16,* n° 6, 480-485, 1957.

52. Sunderman. — *Am. J. Med. Soc., 236,* n° 1, 15-26, 1958.

53. Tedeschi (R. E.) et Sunderman (F. W.). — *Arch. Indust. Health, 16,* n° 6, 486-488, 1957.

54. Thomson et Garrat. — *J. Chem. Soc., 524,* 1934.

55. Walhen (E.). — *Arch. f. Exper. Pathol. Pharmak.,* vol. *48,* 117, 1902.

56. Wase (A. W.), Goss (D. M.) and Boyd (J.). — *Arch. Biochem., 51,* 1-4, 1954.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

PLAN GENERAL 9

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE : Physicochimie

CHAPITRE Ier. — Les métaux carbonyle 17

CHAPITRE II. — Le nickel carbonyle 21

1. — Préparations et circonstances de formation 23
2. — Propriétés physiques 24
3. — Structure 25
4. — Propriétés chimiques 26
5. — Usages 28

DEUXIEME PARTIE : Toxicologie

CHAPITRE Ier. — Toxicité 31

1. — Historique 33
2. — Toxicité comparée chez l'animal; D. L. 50. 34
3. — Toxicité chez l'homme :
   - Aiguë 35
   - Chronique 36
   - Différée 37

CHAPITRE II. — La recherche toxicologique :

1. — Caractérisation et dosage du nickel carbonyle dans les atmosphères 39
2. — Dosage du nickel dans les produits biologiques.. 45

TROISIEME PARTIE : Effets biologiques

CHAPITRE Ier. — Etude clinique de l'intoxication par le nickel carbonyle :

- Forme aiguë 51
- Forme subaiguë 52
- Forme à effets différés 52

CHAPITRE II. — Métabolisme du nickel introduit dans l'organisme par inhalation de vapeurs de nickel carbonyle :
1. — Elimination du nickel 54
2. — Mécanisme de l'intoxication 56

CHAPITRE III. — Etude anatomopathologique de l'intoxication :
1. — Etude macroscopique 57
2. — Etude microscopique 58

CHAPITRE IV. — Traitement de l'intoxication 61

QUATRIEME PARTIE : Travaux personnels

CHAPITRE Ier. — Détection et dosage du nickel barbonyle dans les atmosphères :
1. — Matériel de prélèvement 68
2. — Dosage spectrographique du nickel recueilli 74
a) Matériel utilisé 74
b) Principe de la technique 82

CHAPITRE II. — Etude de la décomposition de la vapeur de nickel carbonyle dans l'air :
1. — Détermination du pourcentage de destruction.. 93
2. — Etude des composés du nickel formés lors de l'auto-destruction des vapeurs de nickel carbonyle dans l'air 99

CHAPITRE III. — Dosage du nickel contenu dans les liquides et les tissus de l'organisme :
1. — Matériel utilisé pour l'expérimentation animale. 102
2. — Dosage du nickel dans l'urine 104
3. — Dosage du nickel sanguin 110
4. Dosage du nickel des tissus 114

CHAPITRE IV. — Etude histopathologique :
Matériel et technique 123
Résultats obtenus :
I) Après une intoxication aiguë 126
II) Après une intoxication subaiguë 130
Conclusions 134
Interprétation des documents photographiques 136

CONCLUSIONS 145

BIBLIOGRAPHIE 148

DEUXIÈME THÈSE

ETUDE
DES
MÉTABOLITES DES SUBSTANCES TOXIQUES AU MOYEN DES MOLÉCULES MARQUÉES

Imprimerie du Sud, 24, rue Negreneys - Toulouse.
Dépôt légal : n° 116. — Avril 1961.